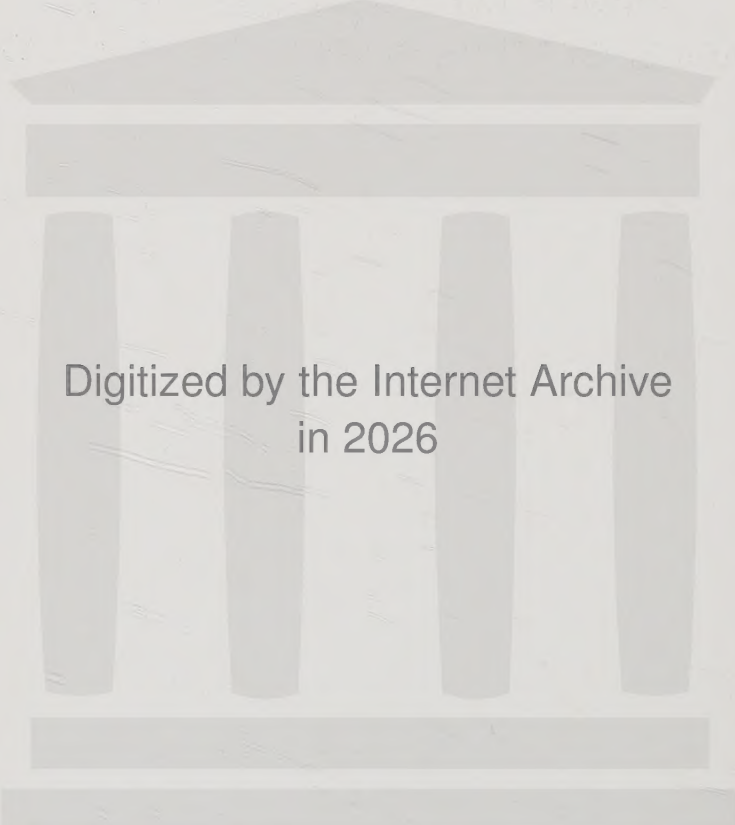


**LÖSUNGSVERHALTEN  
SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE  
NACH EINBETTUNG IN VERNETZTE POLYMERE**

Rosmarie Lütchg

1976



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554612\\_0019](https://archive.org/details/IA41554612_0019)





# LÖSUNGSVERHALTEN SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE

## NACH EINBETTUNG IN VERNETZTE POLYMERE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Rosmarie Lütischg

aus Aachen

München 1976

1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Gerhard Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1976



Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin,

Frau Professor Dr. Elsa U l l m a n n ,

unter deren Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die vielfältige Förderung und die jederzeit großzügig gewährte Unterstützung meiner Untersuchungen.

Zu besonderem Dank bin ich

Herrn Dr. habil. Bernhard C. L i p p o l d

verpflichtet, der mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen meine Arbeit sehr gefördert und bereichert hat.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. C. F ü h r e r (Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig) für die freundliche Unterstützung bei der Herstellung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen sowie Herrn Univ.-Doz. Dr. G. N a g o r s e n (Institut für Anorganische Chemie der Universität München) für hilfreiche Anregungen zur Auswertung der röntgenografischen Untersuchungen.



INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                             | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. EINFÜHRUNG                                                                               | 1     |
| B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN                                                            | 4     |
| 1. Charakterisierung der organischen Träger-<br>substanzen                                  | 4     |
| 2. Lösungsverhalten von verschiedenartigen<br>schwerlöslichen Arzneistoffen                 | 10    |
| 3. Untersuchungen zum Lösungsverhalten von<br>Kavain                                        | 18    |
| 3.1 Temperaturabhängigkeit                                                                  | 19    |
| 3.2 Benetzbarkeit                                                                           | 25    |
| 3.3 Stabilität von Lösungen und Kristallisaten                                              | 27    |
| 4. Einfluß von organischen Trägersubstanzen<br>auf das Lösungsverhalten von Arzneistoffen   | 27    |
| 4.1 Beurteilung verschiedener Trägermaterialien                                             | 27    |
| 4.2 Untersuchungen an Präparaten mit organi-<br>schen Trägersubstanzen                      | 32    |
| 4.2.1 Vergleich verschiedenartiger Präparate                                                | 32    |
| 4.2.2 Übersättigungserscheinungen                                                           | 35    |
| 4.2.3 Temperaturabhängigkeit der Lösungsgeschwin-<br>digkeit                                | 40    |
| 4.3 Sorptionsvermögen der Trägermaterialien                                                 | 45    |
| 4.3.1 Mechanismus und Temperaturabhängigkeit                                                | 46    |
| 4.3.2 Zeitlicher Verlauf                                                                    | 52    |
| 4.4 Stabilität der Präparate                                                                | 54    |
| 4.5 Untersuchungen zum physikalisch-chemischen<br>Zustand der Arzneisubstanzen              | 54    |
| 4.5.1 Rasterelektronenmikroskopie                                                           | 56    |
| 4.5.2 Röntgenografische Verfahren                                                           | 60    |
| 4.5.2.1 Beugungsdiagramme nach Debye-Scherrer                                               | 60    |
| 4.5.2.2 Zählrohrdiffraktometerbestimmungen                                                  | 61    |
| 4.5.3 Schmelzverhalten der verschiedenen Zube-<br>reitungen                                 | 66    |
| 4.6 Übertragung der Ergebnisse auf Arzneistoffe<br>verschiedenartiger chemischer Strukturen | 68    |

|       |                                                                                                                             |     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.    | Gesetzmäßigkeiten zur Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe in Anwesenheit organischer Träger | 73  |
| 6.    | Konsequenzen für die Entwicklung von Arzneiformen                                                                           | 76  |
| C.    | EXPERIMENTELLER TEIL                                                                                                        | 78  |
| 1.    | Verhalten der Trägerstoffe                                                                                                  | 78  |
| 1.1   | Quellungsverhalten                                                                                                          | 78  |
| 1.1.1 | Quellfähigkeit in Wasser und Chloroform                                                                                     | 78  |
| 1.1.2 | Bestimmung der Quellwärme                                                                                                   | 78  |
| 1.2   | Sorptionsverhalten                                                                                                          | 81  |
| 1.2.1 | Sättigungssorption                                                                                                          | 81  |
| 1.2.2 | Zeitlicher Verlauf                                                                                                          | 81  |
| 2.    | Präparate                                                                                                                   | 81  |
| 2.1   | Herstellung                                                                                                                 | 81  |
| 2.2   | Einfluß von Lösungsmittelresten                                                                                             | 82  |
| 3.    | Untersuchung des Lösungsverhaltens                                                                                          | 84  |
| 3.1   | Sättigungslöslichkeit                                                                                                       | 84  |
| 3.2   | Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit                                                                                    | 85  |
| 4.    | Randwinkelmessungen                                                                                                         | 88  |
| 5.    | Untersuchungen zur Zustandsform von Kavain                                                                                  | 90  |
| 5.1   | Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop                                                                                 | 90  |
| 5.2   | Röntgenbeugungsuntersuchungen                                                                                               | 91  |
| 5.2.1 | Beugungsbilder nach dem Debye-Scherrer-Verfahren                                                                            | 91  |
| 5.2.2 | Messungen mit dem Zählrohrdiffraktometer                                                                                    | 92  |
| 5.3   | Schmelzverhalten                                                                                                            | 97  |
| D.    | ZUSAMMENFASSUNG                                                                                                             | 100 |
| E.    | LITERATURVERZEICHNIS                                                                                                        | 102 |

## A. EINFÜHRUNG

Die Wirksamkeit von Arzneistoffen wird nicht nur durch deren Art und Menge bestimmt, sondern hängt ganz entscheidend von der Arzneiformung ab, die für den physikalisch-chemischen Ablauf, den Ort und die Dauer der Freigabe verantwortlich ist. Molekulardisperse Zerteilung im Magen-Darm-Trakt ist eine Vorbedingung für die Resorption (57,63, 79,92,102); es zeigt sich daher ein enger Zusammenhang zwischen Löslichkeit bzw. Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs in Wasser und seiner Bioverfügbarkeit. Dabei sind Arzneistoffe, deren Löslichkeit unter 0,3 % (79) liegt, "Problemstoffen" (s.Tab.2).

In diesem Zusammenhang ist die Lösungsverbesserung schwerlöslicher Arzneistoffe ein dringendes Anliegen. Zur Lösung bieten sich an ( 80,83 ):

1. Chemische Maßnahmen am Arzneistoffmolekül (Salzbildung bzw. Einführung hydrophiler Gruppen) ( 40,57,63,80 )
2. Verwendung gut löslicher polymorpher bzw. pseudopolymorpher Modifikationen ( 30,31,39,69,72,94,95 )
3. Einsatz von pharmazeutischen Hilfsstoffen, die den Arzneistoff solubilisieren (nieder- und hochmolekulare hydrotrope Stoffe (81), Mizellbildner ( 58,101 ) )
4. Hilfsmittel, die zur Verringerung der Teilchengröße führen und darüber hinaus den physikalischen Zustand beeinflussen können (mechanische Zerkleinerung (18,19, 24,46,55,91), Herstellung von Einschlußverbindungen (20,21,22,23,96) und festen Dispersionen (7,11,12,27) ).

Wägt man die genannten Maßnahmen gegeneinander ab, so lassen sich die nachfolgenden Schlußfolgerungen ziehen:

Die unter 1 - 3 genannten Alternativen sind problematisch und nur zur Lösung spezieller Fragestellungen geeignet. So führen alle Maßnahmen, die am Arzneistoffmolekül selbst vorgenommen werden, im allgemeinen zu einer qualitativen Veränderung der Arzneiwirksamkeit; leichter lösliche polymorphe Modifikationen sind metastabil und lagern sich insbesondere in wäßriger Lösung leicht zu stabilen, schlechter löslichen Formen um ( 31,57,95 ); Solubilisate mit hydrotropen Stoffen und Mizellbildnern reagieren mit dem Arzneistoff oder schließen ihn im Bereich der Mizelle ein (37,44,90,97,99,101) und können dadurch die Freigabe in Abhängigkeit von der Gleichgewichtseinstellung verzögern.

Heute werden vor allem die unter Punkt 4 genannten Hilfsmittel zur Lösungsverbesserung herangezogen, die zur extremen Verringerung der Teilchengröße führen. Wenn auch mechanisch mit Hilfe von Luftstrahlmühlen ein hohes Maß an Zerkleinerung erhalten wird ( $< 1 \mu\text{m}$ ), so agglomerieren diese Partikel außerordentlich stark ( 83 ), eine gleichmäßige Korngröße ist dabei kaum zu erreichen.

Feste Dispersionen und Einschlußverbindungen von Arzneistoffen in verschiedenartigsten organischen und anorganischen Substanzen führen nach neueren Untersuchungen vielfach zu einer hervorragenden Lösungsverbesserung ( 7,23,45,67,73,74, 85,86 ). Interessant ist dabei, daß der Wirkstoff am Trägermaterial vielfach nicht fest verankert ist. Bei Kontakt mit Wasser wird offensichtlich der schwerlösliche Arzneistoff in sehr feiner Verteilung sofort freigesetzt und in Lösung gebracht. Entsprechende Ergebnisse sind in der Literatur niedergelegt, ohne daß der Frage nachgegangen wurde, welche physikalisch-chemischen Eigenschaften die Trägermaterialien besitzen müssen, um sich in so drastischer Weise auf das Lösungsverhalten der Arzneistoffe auszuwirken.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung werden unlösliche, begrenzt quellbare, polymere, organische Trägerstoffe herange-

zogen. Diese sind im allgemeinen pharmakologisch unwirksam, da sie unverändert ausgeschieden werden. Ihre Auswahl wird auf solche beschränkt, die durch homogene oder heterogene vernetzende Polymerisation nur begrenzte Quellung im hydrophilen und/oder lipophilen Lösungsmedium ( 36 ) zeigen. Die chemische Zusammensetzung der Polymeren variiert stark: so finden Verbindungen des Dextran ( 34 ), des Vinylpyrrolidon ( 25 ), der Methacrylsäure(13,15,42,77 ), des Styrol (68) und des Vinylacetat (35) Verwendung.\*)

Die Wirkstoffe gehen bei Einlagerungen mit den meisten Trägern keine festen chemischen Bindungen ein. Eine Reihe schwerlöslicher Arzneistoffe (Kavain, Hexobarbital, Diphenylhydantoin, Griseofulvin, Phenprocoumon, Ethylbiscouacetat, Tolbutamid) werden als Modelle herangezogen. Die grundlegenden Untersuchungen zur Prüfung der Trägermaterialien werden mit D,L-Kavain (D,L-4-methoxy-6-styryl-5,6-dihydro- $\alpha$ -pyron) ( 28,29 ) durchgeführt. Hierbei kommt der Aufklärung der kristallinen Zustandsform des eingelagerten Wirkstoffs besondere Bedeutung zu.

---

\*) Zur Abklärung einzelner Gesetzmäßigkeiten werden auch andersartige Trägerstoffe eingesetzt, die porös oder löslich oder nicht quellfähig sind (Tab. 1).

## B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

### 1. Charakterisierung der organischen Trägersubstanzen

Im Hinblick auf die Aufgabenstellung werden unlösliche Trägersubstanzen ausgewählt (siehe Tab.1), die durch quervernetzende Polymerisation begrenzte Quellfähigkeit besitzen bzw. permanent porös sind ( 3,34,36 ). Die meisten sind in solvatisierter Form elastisch verformbar und nehmen bei genügend hoher Lösungsmittelaufnahme gelartige Konsistenz an.

Zusätzlich zu diesen Hilfsstoffen werden einige andersartige Träger zur Klärung bestimmter Gesetzmäßigkeiten herangezogen: Kohle und poröse Kieselsäure bieten sich wegen der hohen inneren, weitgehend unveränderlichen Oberfläche an; Glas mit ebenfalls unveränderlicher Oberfläche ist dagegen unporös. Lactose wird als lösliche, mikrokristalline Zellulose als unlösliche organische Trägervariante eingesetzt.

Die in Tab.1 aufgeführten Träger haben nichtionischen Charakter und reagieren in wäßrigem Medium schwach sauer bis schwach alkalisch (pH 5,2 bis 8,5). Sie finden zum Teil in der Gelchromatographie als Molekularsiebe Verwendung (17,33,34,35,36). Die Korngrößen der eingesetzten Träger variieren von 25  $\mu\text{m}$  bis 600  $\mu\text{m}$ , die Molekularausschlußgrenzen liegen, soweit bestimmbar, zwischen 1 000 und 1 000 000 MG. Die begrenzte Quellung sowohl in Wasser als auch in Chloroform kommt durch das Quellungsgewicht pro 1 g Substanz zum Ausdruck. Das Bindungsvermögen der Polymeren für die genannten Lösungsmittel bewegt sich von praktisch keiner bis zur etwa 8-fachen Flüssigkeitsaufnahme. Nach ihrem Quellungsverhalten können 3 Gruppen unterschieden werden:

- a. stark hydrophile Eigenschaften bei Dextran (PD) und Polyacrylamid (PAA): zahlreiche Hydroxyl- bzw. Säureamidgruppen,

- b. stark lipophile Eigenschaften bei Polyvinylacetat (PVAc) bzw. Polystyrol (PS): freie Estergruppen vermögen kein Wasser anzulagern bzw. polare Gruppen fehlen,
- c. hydrophile sowie lipophile Eigenschaften bei Hydroxypropyldextran (PD-LH), Polymethacrylaten (PMA-H 40, -H 1000 und PGM) bzw. Polyvinylpyrrolidon(PVP).

Die Quellfähigkeit dieser Träger ist durch kreuzweise Vernetzung begrenzt, wobei die Ausdehnung des Netzwerks auch von der Art des Lösungsmittels abhängt. Durch unterschiedliche Herstellung ( 33 ) sind zwei strukturell verschiedene Gruppen zu differenzieren:

a. nicht permanent poröse Produkte:

Diese werden durch homogen vernetzende Copolymerisation als kugelförmige Produkte erhalten, deren "Porosität" erst nach Solvation auftritt. In trockenem Zustand ist daher die Größe der inneren Oberfläche nicht meßbar. Dies gilt auch für Produkte, die nach der Quellung gefriergetrocknet werden. Hierzu gehören: die Dextrane (PD, PD-LH), Polymethacrylat (PMA-H40), Polyacrylamid (PAA), Polyvinylacetat (PVAc), Polystyrol (PS), Polyvinylpyrrolidon(PVP). PVP zeigt im Gegensatz zu den anderen keine Perlform.

b. permanent poröse Produkte:

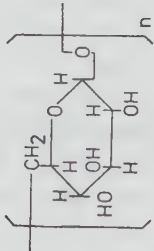
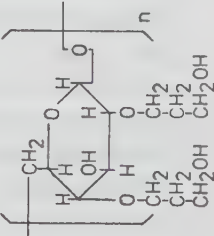
Diese können in mehr oder weniger großem Ausmaß durch heterogene Copolymerisation ebenfalls quellbar sein. Von den verwendeten Trägern gehören hierzu: Merckogel (PGM) und Polystyrol porös (PS porös \*). Letzteres ist durch starke Vernetzung nicht mehr quellbar.\*\*)

---

\*) Bei PS porös läßt sich eine spezifische Oberfläche von 253,7 m<sup>2</sup>/g bestimmen (Areameter: STRÖHLEIN, Düsseldorf)

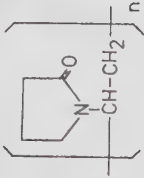
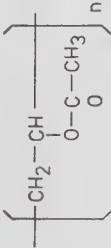
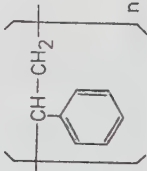
\*\*) Permanent poröses Polystyrol (PS porös) besitzt zwar keine Quellfähigkeit, jedoch ein gewisses Wasserrückhaltevermögen

Tab. 1: Struktur und Eigenschaften der verwendeten Trägersubstanzen

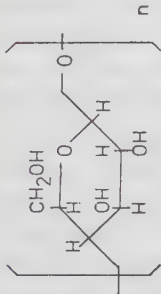
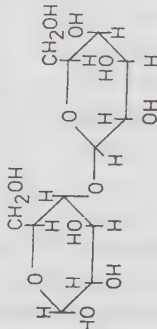
| Chem. Bezeichnung,<br>Hersteller bzw.<br>Vertrieb                             | Handelsname<br>verwendete<br>Kurzbezeichn. ® | S t r u k t u r                                                                   | perma-<br>nente<br>Poro-<br>sität | Partikel-<br>größe<br>(µm) | Molekül-<br>aus-<br>schluß-<br>grenze | Quellungs-<br>gewicht<br>von 1 g Subst. in<br>H <sub>2</sub> O<br>CHCl <sub>3</sub><br>(g)* |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| D e x t r a n e                                                               |                                              |                                                                                   |                                   |                            |                                       |                                                                                             |
| Dextran vernetzt<br>Pharmacia Fine<br>Chemicals,<br>Uppsala                   | Sephadex G 25<br>PD                          |  | -                                 | 100-300                    | 5 000                                 | 3,11      0,54                                                                              |
| Hydroxypropyl-<br>dextran vernetzt<br>Pharmacia Fine<br>Chemicals,<br>Uppsala | Sephadex LH-20<br>PD-LH                      |  | -                                 | 25-100                     | 5 000                                 | 3,29      3,10                                                                              |

# Polyacrylate

|                                                                                                   |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                     |                       |                  |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------|-----------------------|------------------|------------------|
| 2-Hydroxyäthylmethacrylat<br>vernetzt mit<br>Äthylendimethacrylat<br>Knauer, Oberursel            | Spheron P 40<br>PMA-H 40<br><br>Spheron 1000<br>PMA-H 1000 | $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ C}_2 \text{H}_5 \text{OH} \\   \quad   \\ \text{C}=\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{COOR} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\   \quad   \quad   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right]_n$                                                        | -<br><br>- | 40-63<br><br>40-63  | 40 000<br><br>1000000 | 3,21<br><br>3,31 | 3,63<br><br>3,45 |
| Äthylenglykoldimethacrylat<br>vernetzt mit<br>Polyäthylen-glykoldimethacrylat<br>Merck, Darmstadt | Merckogel<br>PGM-2000<br><br>PGM                           | $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C} \\    \quad   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{C} \\    \quad   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | +          | 100-250<br>(feucht) | 2 000                 | 4,63             | 8,03             |
| Polyacrylamid<br>vernetzt<br>Bio-Rad,<br>Richmond (USA)                                           | Bio-Gel P 30<br>PAA                                        | $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array} \right]_n$                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -          | 150-300             | 30 000                | 7,33             | 0,62             |

| Chem. Bezeichnung,<br>Hersteller bzw.<br>Vertrieb         | Handelsname<br>(®)<br>verwendete<br>Kurzbezeichn.              | S t r u k t u r                                                                    | perma-<br>nente<br>Poros-<br>ität    | Partikel-<br>größe<br>(µm) | Molekül-<br>aus-<br>schluß-<br>grenze | Quellungs-gewicht<br>von 1 g Subst. in<br>H <sub>2</sub> O<br>CHCl <sub>3</sub><br>(g)* |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| P o l y v i n y l d e r i v a t e                         |                                                                |                                                                                    |                                      |                            |                                       |                                                                                         |
| Polyvinylpyrrolidon vernetzt<br>GAF GmbH,<br>New York/USA | Plasdone XL<br>PVP                                             |   | -                                    | 50-150                     | nicht<br>bekannt                      | 4,08      4,15                                                                          |
| Polyvinylacetat vernetzt<br>Merck, Darmstadt              | Merckogel-<br>OR-PVA-2000<br>PVAc                              |  | -                                    | 50                         | 1 000                                 | 1,32      4,83                                                                          |
| Polystyrol vernetzt<br>Bio-Rad,<br>Richmond/USA           | Bio-Beads<br>S-X <sub>1</sub> PS<br>Bio-Beads<br>SM-2 PS porös |   | -<br>+<br>253,7<br>m <sup>2</sup> /g | 37-75<br><br>300-600       | 3 500<br><br>9 000                    | 1,30      8,62<br><br>1,20      1,47                                                    |

K o h l e h y d r a t e

|                                                               |                                          |                                                                                    |   |                          |        |   |   |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------|--------|---|---|
| Mikrokristalline<br>Zellulose<br>FMC Corp.<br>Marcus Hook/USA | Avicel P 101<br>mikrokrist.<br>Zellulose |  | - | ca. 50                   | -      | - | - |
| Lactose<br>sprühgetrocknet<br>Merck, Darmstadt                | Lactose                                  |  | - | 100-160                  | -      | - | - |
| A n o r g a n i s c h e T r ä g e r                           |                                          |                                                                                    |   |                          |        |   |   |
| Poröse Kohle<br>Merck, Darmstadt                              | Aktivkohle                               | -                                                                                  | + | 300-500                  | -      | - | - |
| Poröse Kiesel-<br>säure<br>Merck, Darmstadt                   | Kieselsäure<br>A 100<br>KS porös         | [SiO <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>                                                   | + | 300<br>m <sup>2</sup> /g | 63-125 | - | - |
| Glas kugel-<br>förmig<br>Braun, Melsungen                     | Glas                                     | -                                                                                  | - | 100-110                  | -      | - | - |

\*) s.C, S.78

Zwischen der Quellungswärme, die einen Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen haben könnte, und der Quellfähigkeit besteht kein enger Zusammenhang (Tab. 2).

Tab. 2: Vergleich der Quellungswärmen und der Quellgewichte pro Gramm verschiedener Trägersubstanzen ( $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ; Wasser)

| Trägerstoff | Quellgewicht<br>(g) | Quellungswärme<br>(cal) |              |
|-------------|---------------------|-------------------------|--------------|
|             |                     | pro g Substanz          | pro g Wasser |
| PVP         | 4,08                | 40,9                    | 13,3         |
| PD-LH       | 3,29                | 21,4                    | 9,3          |
| PMA-H 40    | 3,21                | 13,9                    | 6,3          |

Bei den untersuchten Hilfsstoffen weist PVP die höchste Quellungswärme auf, PD-LH erreicht nur noch einen etwa halb so großen und PMA-H 40 den dritten Teil des Wertes. Die beiden letzteren unterscheiden sich kaum in der Menge an Wasser, die sie pro g Substanz anzulagern vermögen.

## 2. Lösungsverhalten von verschiedenartigen, schwerlöslichen Arzneistoffen

Die untersuchten schwerlöslichen Arzneistoffe entstammen den verschiedensten chemischen Gruppierungen, da die Aussagekraft der später untersuchten Lösungsbeeinflussung durch organische Trägerstoffe möglichst breit gefächert sein soll (Tab. 3):

Kavain besteht aus einem Pyron-Grundgerüst, Phenprocoumon und Ethylbiscoumacetat gehören zu den Cumarinen bzw. Dicumarinen. Hexobarbital entstammt der Gruppe der Barbitursäurederivate, Tolbutamid zählt zu den Sulfonamiden und Diphenylhydantoin zu den Hydantoinen. Aus der Gruppe der Antibiotika wird Griseofulvin gewählt. Die Molekulargewichte bewegen sich zwischen 230 und 408. Alle Fließpunkte liegen über  $100^{\circ}\text{C}$ , wobei Diphenylhydantoin mit  $295^{\circ} - 299^{\circ}\text{C}$  den höchsten Wert annimmt. Mehrere der in Tab. 3 genannten Substanzen haben leicht sauren Charakter mit  $\text{pK}_{\text{s}}$ -Werten zwischen 4 und 8.

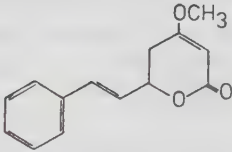
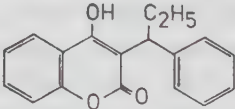
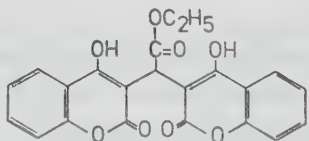
Alle genannten Arzneistoffe sind "Problemstoffen", da ihre Sättigungslöslichkeiten kleiner als 300 mg/% sind (79) (Tab. 4). Nach DAB 7\* liegt die Löslichkeit mit Ausnahme von Hexobarbital im Bereich der praktisch unlöslichen Substanzen (angegeben ist 1 Teil Substanz zu mehr als 10 000 Teilen Lösungsmittel); die Korngrößen der verwendeten Arzneistoffe sind einheitlich und werden den Siebfractionen zwischen 100 und 160  $\mu\text{m}$  entnommen (Sieb 6 bis 7, DAB 7 \*\*). D,L-Kavain, dessen Partikelgröße sich zwischen 20  $\mu\text{m}$  und 140  $\mu\text{m}$  bewegt (vgl. rasterelektronenmikroskopische Aufnahme Abb. 23), wird unverändert, d-Kavain nach Siebung durch Sieb 7, DAB 7 (0,100  $\mu\text{m}$  Maschenweite) eingesetzt. Die Auflösungsuntersuchungen der Arzneistoffe erfolgen in Wasser. Nur im Falle von Hexobarbital, Tolbutamid und Diphenylhydantoin wird die Dissoziation durch Verwendung von 0,1 N HCl zurückgedrängt.

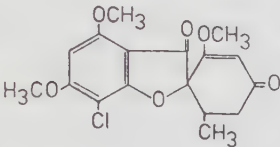
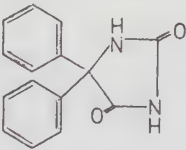
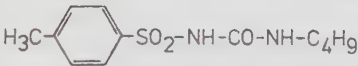
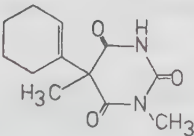
Die Geschwindigkeitskonstanten der Auflösung sind so gering, daß die in der Tabelle verzeichneten Werte verhundertfacht wurden. Betrachtet man die Lösungsgeschwindigkeit der untersuchten Substanzen, so können die experimentellen

\*) Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe (1968)

\*\*) Das mikronisierte, aber agglomerierte Griseofulvin wird gleich behandelt, ebenso Ethylbiscoumacetat und Phenprocoumon, die aufgrund elektrostatischer Aufladung größere Agglomerate bilden.

Tab. 3: Verwendete Arzneistoffe

| Chem.Bezeichnung mit intern.u.Handelsnamen <sup>®</sup> und Hersteller                                                                    | chem. Struktur                                                                                        | Schmelzpunkt <sup>*)</sup>           | pK <sub>s</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| <p>D,L-4-methoxy-6-styryl-5,6-dihydro- <math>\alpha</math>-pyron</p> <p>D,L-Kavain</p> <p>Klinge München***)</p>                          |  <p>MG: 230,25</p>   | <p>144,7-<br/>146,4<sup>0</sup>C</p> | -               |
| <p>d-Kavain</p> <p>Klinge München***)</p>                                                                                                 |                                                                                                       | <p>100,0-<br/>106,2<sup>0</sup>C</p> | -               |
| <p>4-Hydroxy-3-(<math>\alpha</math>-aethyl-benzyl)cumarin</p> <p>Phenprocoumon</p> <p>Marcumar</p> <p>Hoffmann-La Roche AG,<br/>Basel</p> |  <p>MG: 280,33</p>   | <p>175,7-<br/>180,0<sup>0</sup>C</p> | 4,<br>**        |
| <p>Aethyl-2,2-bis-(4-hydroxy-3-cumarinyl)-acetat</p> <p>Ethylbiscoumacetat</p> <p>Tromexan</p> <p>Thomae GmbH, Biberach</p>               |  <p>MG: 408,37</p> | <p>175,5-<br/>180,1<sup>0</sup>C</p> | 8,<br>**        |

| Chem.Bezeichnung mit intern.u.Handelsnamen <sup>®</sup> und Hersteller                                                                                               | chem. Struktur                                                                                   | Schmelzpunkt <sup>*)</sup> | pK <sub>s</sub>        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 7-Chlor-2',4,6-trimethoxy<br>-6'β-methyl-spiro-<br>(benzofuran-2(5H)-<br>1'-(2)-cyclohexen)-<br>3,4'-dion<br><br>Griseofulvin mikronis.<br>Farbw.Hoechst AG, Frankf. | <br>MG: 352,77  | 216,7-<br>218°C            | -                      |
| Diphenylhydantoin<br>Phenytoin<br><br>Zentropil<br><br>E.Merck, Darmstadt                                                                                            | <br>MG: 252,3   | 295-<br>299°C<br>****)     | 8,33<br>****)          |
| 1-Butyl-3(p-tolylsulfonyl) urea<br><br>Tolbutamid<br>Rastinon<br><br>Farbw.Hoechst AG, Frankf.                                                                       | <br>MG: 270,35  | 125,7-<br>128,3°C          | 5,1<br>*****)          |
| 5-(1'-Cyclohexenyl)<br>-1,5-dimethyl)-barbitur-<br>säure<br><br>Hexobarbital<br>Evipan<br>Bayer AG, Leverkusen                                                       | <br>MG: 236,3 | 142,6-<br>144,8°C          | 8,04-<br>8,08<br>****) |

- \*) mit Fusomat bestimmt  
 \*\*) UV-spektr.bestimmt, priv.Mitteilung Dr.Danek, Fa.Thomae,Biberach  
 \*\*\*) Für die freundliche Überlassung der Substanzen danken wir der  
 Fa.Klinge, München  
 \*\*\*\*) Nach DAB 7  
 \*\*\*\*\*) potentiometrisch bestimmt, priv.Mitteilung Dr.Dibbern/Hoechst

Tab. 4: Lösungsverhalten verschiedenartiger schwerlöslicher Arzneistoffe  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $2\text{ c}_s/100\text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1\text{ N HCl}$  \*  
D,L-Kavain und d-Kavain:  $3,3\text{ c}_s/100\text{ ml H}_2\text{O}$ )

| Arzneistoff         | $c_s$<br>(mg/100 ml)   $10^4$ (mol/l) |       | t 50%<br>(h) | $10^2 \cdot k \cdot c_s$<br>(mg·min <sup>-1</sup> ) | $10^2 \cdot k$<br>(min <sup>-1</sup> ) | $10^2 \cdot k'$<br>(min <sup>-1</sup> ) |
|---------------------|---------------------------------------|-------|--------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| D, L-Kavain         | 1,80                                  | 0,78  | 1,2          | 3,9                                                 | 2,2                                    | 2,2                                     |
| d-Kavain            | 8,93                                  | 3,88  | 0,1          | 84,3                                                | 9,4                                    | 2,0                                     |
| Phenprocoumon       | 1,52                                  | 0,54  | 4,2          | 0,4                                                 | 0,3                                    | 1,3                                     |
| Ethylbiscoumacetat  | 6,96                                  | 1,70  | 7,0          | 6,1                                                 | 0,9                                    | 0,4                                     |
| Griseofulvin        | 1,12                                  | 0,32  | 6,0          | 2,4                                                 | 2,1                                    | 5,5                                     |
| Diphenylhydantoin * | 2,91                                  | 1,15  | 3,0          | 4,7                                                 | 1,6                                    | 1,7                                     |
| Tolbutamid *        | 9,38                                  | 3,47  | 1,9          | 13,1                                                | 1,4                                    | 0,4                                     |
| Hexobarbital *      | 63,05                                 | 26,68 | 0,8          | 258,5                                               | 4,1                                    | 0,2                                     |

$c_s$  = Sättigungslöslichkeit

t 50% = Halbwertszeit bis zum Erreichen der Sättigungslöslichkeit

$k \cdot c_s$  = experimentell bestimmte Lösungsgeschwindigkeitskonstante unter sink-Bedingungen

$k$  = Geschwindigkeitskonstante der Auflösung unter sink-Bedingungen

$k'$  = Geschwindigkeitskonstante der Auflösung unter sink-Bedingungen, bezogen auf etwa gleiche Oberfläche (6 mg Ausgangsmenge entsprechend derjenigen von D,L-Kavain)

Geschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s^*$ ) nicht direkt verglichen werden, da von unterschiedlich hohen Sättigungslöslichkeiten ausgegangen wird (Tab. 4). Auch die Konstanten  $k$ , in welche die Sättigungskonzentration nicht eingeht, sowie die Halbwertszeiten der Auflösung erlauben keine Gegenüberstellung, da wegen unterschiedlicher Ausgangsmengen verschiedene Oberflächen resultieren (Gl. 1, 2 und 3). Die Konstanten  $k'$  \*\*) sind dagegen unter der Voraussetzung gleicher Oberflächen und konstant gehaltener Versuchsbedingungen erstellt und damit vergleichbar. Sie sollten für verschiedenartige Substanzen näherungsweise gleiche Werte (32,57) annehmen. Dies trifft für die ermittelten Werte nur in etwa zu;

- \*) Die experimentelle Geschwindigkeitskonstante  $k \cdot c$  wird unter sink-Bedingungen (Auflösungscharakteristik<sup>s</sup> bis zum Erreichen von 10 % der Sättigungslöslichkeit) entsprechend einer Reaktion nullter Ordnung bestimmt (57,79). Der Berechnung liegt die Gleichung nach Noyes-Whitney zugrunde:

$$\frac{dc}{dt} = k (c_s - c) \quad (Gl.1)$$

$$\frac{dc}{dt} = \text{Auflösungsgeschwindigkeit}$$

$$k = \text{Auflösungsgeschwindigkeitskonstante}$$

$$c_s = \text{Sättigungslöslichkeit}$$

$$c = \text{gelöste Menge zur Zeit } t$$

Unter sink-Bedingungen kann  $c$  gegenüber  $c_s$  vernachlässigt werden; es ergibt sich nach Integration:

$$c = k \cdot c_s \cdot t \quad (Gl.2)$$

Bei linearer Auftragung von  $c$  gegen  $t$  entspricht der Wert  $k \cdot c_s$  der Steigung der erhaltenen Geraden.

- \*\*) Nach Nernst und Brunner sind die Konstanten  $k$  von verschiedenen Parametern abhängig:

$$k = \frac{D \cdot F}{d \cdot V} \quad (Gl.3)$$

$$D = \text{Diffusionskoeffizient}$$

$$F = \text{Oberfläche der Substanz}$$

$$d = \text{Dicke der adhärierenden Grenzschicht}$$

$$V = \text{Lösungsmittelvolumen}$$

Durch die Versuchsbedingungen werden  $F$ ,  $d$  und  $V$  konstant gehalten;  $D$  bewegt sich bei diesen organischen Substanzen in annähernd gleichen Größenverhältnissen, so daß  $k$  direkt proportional  $F$  wird. (32,41)

die Konstanten liegen zwischen 0,2 und  $2,2 \cdot 10^{-2}$  ( $\text{min}^{-1}$ ) (Tab.4)\*. Solche Schwankungen kommen zustande, da auch unter Voraussetzung einheitlicher Korngrößen die Korngrößenverteilung und damit die Oberfläche innerhalb der Siebfraction variieren kann. Weiterhin ist die Oberfläche durch die Agglomeration und unterschiedliche Benetzung nicht wirklich gleich groß.

Die Auflösungskonstanten, unter sink-Bedingungen bestimmt (57, 79), und ebenso die Halbwertszeiten lassen keine allgemeine Aussage über den gesamten Lösungsvorgang zu. In Abb. 1 wird die Auflösung der verschiedenartigen Arzneistoffe über einen längeren Zeitraum (20 h) verfolgt: Dabei wird sehr deutlich, wie unterschiedlich die Kurven für die Arzneistoffe verlaufen. Die anfänglich höheren Geschwindigkeitskonstanten von Griseofulvin ( $k = 2,1 \text{ min}^{-1}$ ) und Diphenylhydantoin ( $k = 1,6 \text{ min}^{-1}$ ) gegenüber Tolbutamid ( $k = 1,4 \text{ min}^{-1}$ ) bleiben im Verhältnis zueinander nicht konstant; die Lösungsgeschwindigkeit der beiden ersteren nimmt im weiteren Verlauf der Kurve stärker als bei Tolbutamid ab. Hexobarbital zeigt im Gegensatz zu den anderen Arzneistoffen im Bereich über 80 % der Auflösung einen deutlichen Abfall der Lösungsgeschwindigkeit.

Die experimentell unter gleichen Voraussetzungen (= jeweils 6 mg in 100 ml Wasser) ermittelten Geschwindigkeitskonstanten  $k'$  von D,L-Kavain ( $2,2 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ) und der natürlich vorkommenden Variante d-Kavain ( $2,0 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ) zeigen eine sehr gute Übereinstimmung (Tab.4). Die Löslichkeit der rechtsdrehenden Form, die gegenüber D,L-Kavain einen wesentlich niedrigeren Schmelzbereich besitzt, ist im Vergleich zur letzteren fünffach erhöht.

In Abb.2 ist die zeitabhängige Auflösung von Racemat und rechtsdrehendem Kavain, ausgehend von 3,3-facher Sättigungsmenge, gegenübergestellt. Vor allem im Anfangsbereich der Kurven unterscheiden sich die Lösungsgeschwindigkeiten deutlich durch die wesentlich größere Oberfläche von d-Kavain.

\*) Griseofulvin bleibt bei diesen Betrachtungen unberücksichtigt, da es mikronisiert vorliegt. Der relativ hohe Wert von D,L-Kavain bzw. d-Kavain kann auf den höheren Zerteilungsgrad zurückgeführt werden.

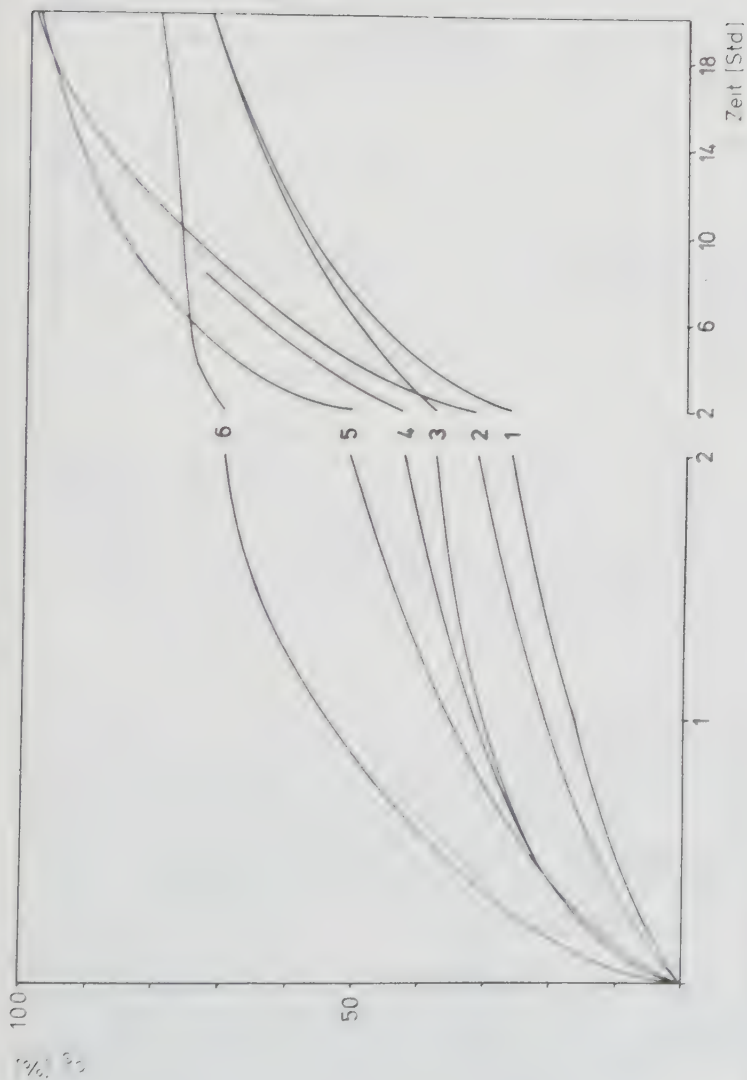


Abb. 1: Auflösung der Arzneistoffe

( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $2 \text{ c} / 100 \text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}^*$ )

1. Ethylbiscouacetat

2. Phenprocoumon

3. Griseofulvin

4. Diphenylhydantoin\*

5. Tolbutamid\*

6. Hexobarbital\*

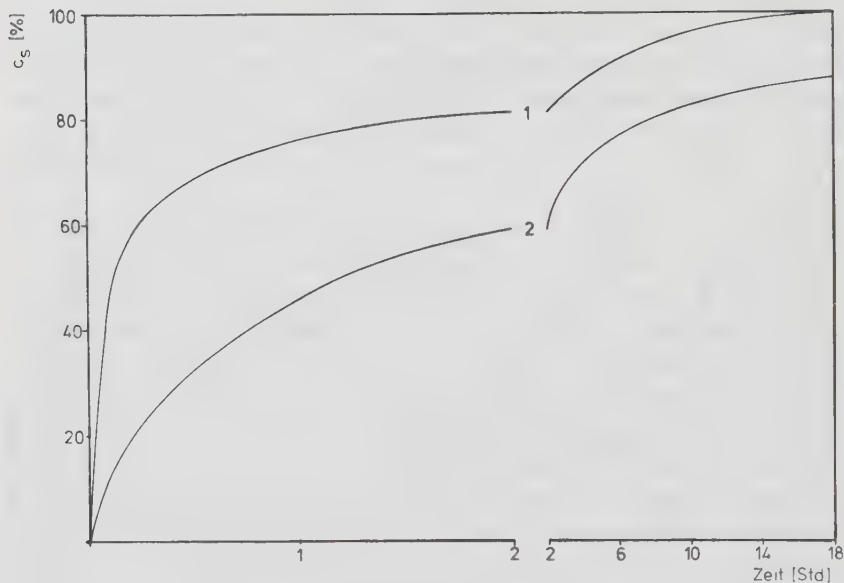


Abb. 2: Auflösung von D,L-Kavain und d-Kavain  
( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
 $3,3 c_s / 100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )  
1. d-Kavain  
2. D,L-Kavain

### 3. Untersuchungen zum Lösungsverhalten von Kavain

D,L-Kavain (künftig Kavain genannt) besitzt keine sauren oder basischen Gruppen; es ist wegen guter Stabilität und einfacher Bestimmbarkeit (UV-spektralphotometrisch) als Modells substanz geeignet. Zudem wird die Substanz seit einiger Zeit in verschiedenen Arzneispezialitäten verwendet, welche zentrale und muskelrelaxierende Wirkung zeigt (48). Die Freisetzungs- bzw. Auflösungsgeschwindigkeit ist dabei noch unbefriedigend.

### 3.1 Temperaturabhängigkeit

**Tab. 5:** Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeitskonstanten\*)  
von Kavain in Abhängigkeit von der Temperatur  
( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmengen:  
6 mg /100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

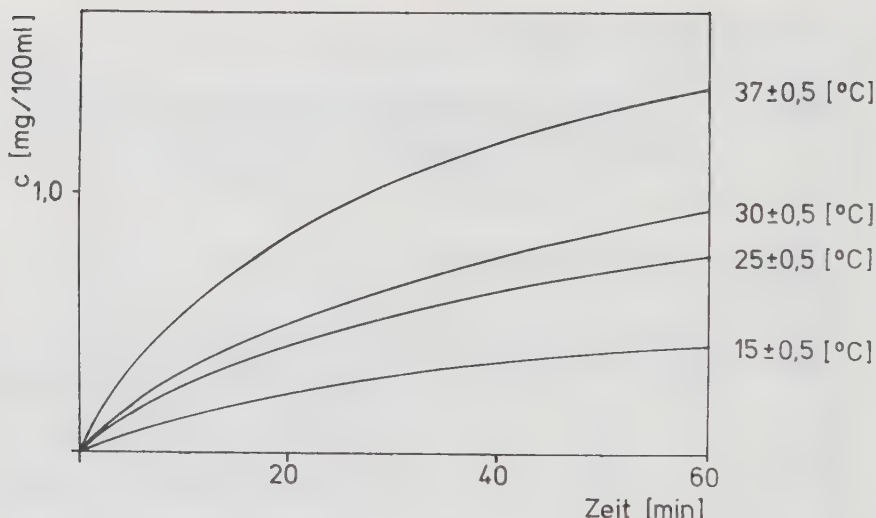
| Temperatur<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) | $c_s$       |                             | $k \cdot c_s$<br>$10^2(\text{mg}/\text{min})$ | $k$<br>$10^2(\text{min}^{-1})$ |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
|                                      | (mg/100 ml) | $10^5(\text{mol}/\text{l})$ |                                               |                                |
| 15                                   | 1,10        | 4,78                        | $2,2 \pm 11,2\%$                              | $2,0 \pm 11,2\%$               |
| 25                                   | 1,80        | 7,83                        | $3,9 \pm 8,8\%$                               | $2,2 \pm 8,8\%$                |
| 30                                   | 2,32        | 10,07                       | $4,4 \pm 12,6\%$                              | $1,9 \pm 12,6\%$               |
| 37                                   | 3,35        | 14,57                       | $7,7 \pm 14,2\%$                              | $2,3 \pm 14,2\%$               |

\*) Mittelwerte aus 10 Messungen und relative Standardabweichung

Aus Tab. 5 geht hervor, daß Sättigungslöslichkeit  $c_s$  und experimentelle Geschwindigkeitskonstante  $k \cdot c_s$  mit steigender Temperatur zunehmen. Dies wird besonders deutlich bei Auftragung der gelösten Mengen gegen die Zeit (Abb. 3). Dagegen bleibt die Geschwindigkeitskonstante  $k$  konstant (Tab. 5). Die relativ hohe Streuung der Werte im Bereich von etwa 10 % um den Mittelwert ändert nichts an diesem Befund.

Bei Auftragung der Sättigungslöslichkeit von Kavain in mol/l halblogarithmisch gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur (Abb. 4, Gl.6) errechnet sich aus der Steigung der Geraden eine Lösungswärme von 8,73 kcal/mol.\*)

\*) Die Auflösung ist ein endothermer Vorgang (positive Lösungswärme). Die frei werdende Hydratationswärme wird da-



**Abb. 3:** Auflösung von Kavain bei verschiedenen Temperaturen ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge: 6 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

Fortsetzung \*) S.19

nach bei weitem von der Energie übertroffen, die zur Überwindung der Gitterkräfte nötig ist. Die Differenz aus beiden, die Lösungswärme, läßt sich aus Abb. 4 ermitteln.

Die integrale molare Lösungswärme  $\Delta H$  ergibt sich aus der Gibbs-Helmholtz- und der van't Hoff'schen Gleichung (6), wobei die Gleichgewichtskonstante  $K_p$  durch die molaren Sättigungsaktivitäten bzw. die molaren Sättigungskonzentrationen (Sättigungsmenge/1000 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) ersetzt ist:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{Gl.4})$$

$$\Delta G = -RT \ln c_s \quad (\text{Gl.5})$$

Gleichgesetzt und umgestellt ergibt sich:

$$\log c_s = -\frac{\Delta H}{2,303 RT} + \underbrace{\frac{\Delta S}{2,303 R}}_{\text{const}} \quad (\text{Gl.6})$$

Bei nicht idealen Lösungen gehen in die Konstante noch andere stoffbezogene Größen ein.

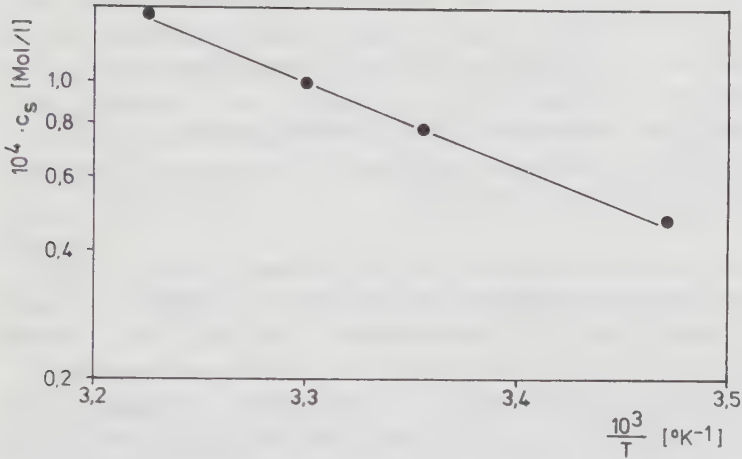


Abb. 4: Temperaturabhängigkeit der Sättigungslöslichkeiten von Kavain  
( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Ausgangsmenge: ca. 5  $c_s$ /100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

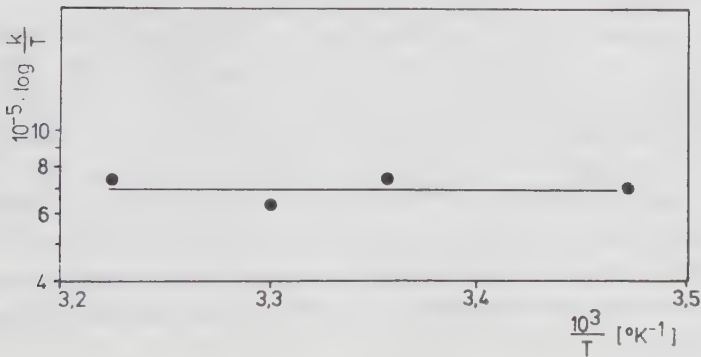


Abb. 5: Temperaturabhängigkeit der Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  von Kavain  
( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge: 6 mg /100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

In Anlehnung an die Arrhenius-Gleichung werden aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von Kavain (Tab. 5) die "Aktivierungsenergien der Auflösung" berechnet, um damit Hinweise zum Auflösungsmechanismus zu erhalten: Bei Auftragung von  $\log \frac{k}{T}$  gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur wird wiederum deutlich, daß die Geschwindigkeitskonstanten offensichtlich temperaturunabhängig sind (Tab. 5, Abb. 5).

Da die Arrhenius-Gleichung zur Berechnung chemischer Reaktionen entwickelt wurde (6, 63) läßt sie sich nicht ohne weiteres auch auf Auflösungsvorgänge anwenden. Dies ist möglich, wenn dabei beachtet wird, daß in der Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  (s.Gl.3) temperaturabhängige Parameter enthalten sind. Bei den einzelnen Größen (Diffusionskoeffizient  $D$ , Fläche  $F^*$ ), Dicke der adhärierenden Schicht  $d$  und Volumen  $V$ ) weist der Diffusionskoeffizient  $D$  eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit nach der Stokes-Einstein-Gleichung auf (10, 52, 76):

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta \cdot r \cdot N} \quad (\text{Gl.7}) \quad \text{wobei: } \eta = \text{Viskosität}$$

$$r = \text{Radius der gelösten Teilchen}$$

$$N = \text{Loschmidt'sche Zahl}$$

eingesetzt in Gl.3:

$$k = \frac{RT \cdot F}{6\pi\eta \cdot r \cdot N \cdot d \cdot V} \quad (\text{Gl.8})$$

Die Geschwindigkeitskonstante ist somit direkt proportional der Temperatur und umgekehrt proportional der wiederum temperaturabhängigen Viskosität.

Nach Logarithmieren und Umstellen ergibt sich:

$$\log k = \log T - \log \eta + \log \left( \frac{R \cdot F}{6\pi \cdot r \cdot N \cdot d \cdot V} \right) \quad (\text{Gl.9})$$

---

\*) durch Temperaturerhöhung nur geringfügig beeinflusst (6, 10)

Für die Viskosität gilt:

$$\eta = \eta_0 \cdot e^{\frac{E'}{RT}} \quad \text{bzw.} \quad \log \eta = \log \eta_0 + \frac{E'}{2,303 \cdot RT} \quad (\text{Gl.10}),$$

wobei  $E'$  die Aktivierungsenergie des viskosen Fließens ist.\*)

Nach Einsetzen in Gl. 9 und Umstellen folgt die für die grafischen Darstellungen (Abb. 5 und 6) zugrunde liegende Gleichung:

$$\log \frac{k}{T} = - \frac{E'}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{1}{T} + \log \left( \frac{R \cdot F}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot N \cdot d \cdot V \cdot \eta_0} \right) \quad (\text{Gl.11})$$

Die steigungslose Gerade (Abb. 5) weist anscheinend auf eine Temperaturunabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  hin. Dies ist verwunderlich, da  $k$  nach der Nernst-Brunner-Theorie diffusionskontrolliert ist (38,41,50,57,93,104) und gewöhnlich Aktivierungsenergien von 4 - 7 kcal gefunden werden (26,71). Bei Änderung der meßtechnischen Anordnung (Rührmodell s.C,S.89) kann jedoch die Temperaturabhängigkeit nachgewiesen werden (Abb. 6). Die Auftragung von  $\log k/T$  gegen  $1/T$  ergibt hierbei eine Gerade, aus deren Neigung nach Gl.11 die "Aktivierungsenergie der Auflösung"  $E'$  mit 3,78 kcal/mol errechnet wird. Die scheinbare Temperaturunabhängigkeit der in Durchflußzellen bestimmten Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten läßt sich nur durch die spezifische Versuchsanordnung erklären. So ist z.B. denkbar, daß mit Temperaturänderung die Strömungsverhältnisse so variieren, daß es zu den beobachteten Anomalien kommt.

---

\*) Bei Flüssigkeiten nimmt  $E'$  einen positiven Wert an. Größere Temperaturintervalle führen bei assoziierenden Flüssigkeiten durch Abnahme der Aktivierungsenergie zu einer Abweichung vom linearen Verlauf (59).

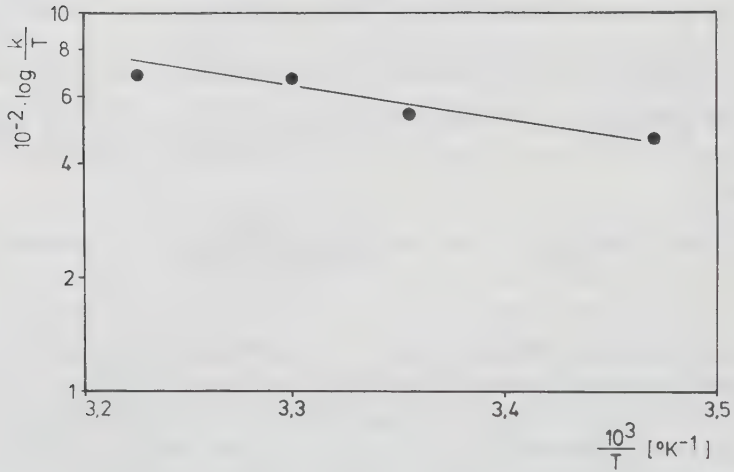


Abb. 6: Temperaturabhängigkeit der Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  von Kavain  
( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ , Rührmethode, Ausgangsmenge:  
6 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

### 3.2 Benetzbarkeit

Das hydrophobe Kavain wird von Wasser nur sehr schlecht benetzt; es bietet dadurch nicht seine gesamte zur Verfügung stehende Oberfläche dem Lösungsmittel zur Solvation an. Der Auflösungsvorgang wird dadurch entscheidend beeinflusst (8,75,106).

Tab. 6: Randwinkelmessung und deren Temperaturabhängigkeit an Kavain-Preßlingen mit Standardabweichungen (Mittelwerte aus ca. 10 Messungen)

| Temperatur<br>(°C $\pm$ 0,5°C) | Benetzungswinkel $\varphi$<br>(Grad) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 5,5                            | 69,0 $\pm$ 2,8                       |
| 22,0                           | 67,6 $\pm$ 2,4                       |
| 37,0                           | 63,0 $\pm$ 3,3                       |

Wie Randwinkelmessungen (62,75,106) zwischen der flüssigen Phase und Kavain-Preßlingen zeigen (Tab. 5), zeichnet sich mit steigender Temperatur eine deutliche Abnahme des Randwinkels ab. Die relativ hohen Standardabweichungen sind durch die Meßmethoden bedingt (s.C, S. 88), da Preßlinge durch ihre Porosität einen gewissen Kapillareffekt bedingen und keine absolut gleichmäßig glatte Oberfläche besitzen. Damit dürften auch die unerwartet niedrigen Randwinkel an Kavain zu erklären sein.\*)

---

\*) Um diese naturbedingten Fehlerquellen auszuschalten, wurde versucht, die Temperaturabhängigkeit direkt am Pulver mit der Kapillarsteighöhenmethode durchzuführen (9,103). Es ergeben sich jedoch Standardisierungsschwierigkeiten durch die unterschiedliche Porosität innerhalb einer Pulverpackung.

Betrachtet man daraufhin die Temperaturabhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit von Kavain, so werden sich derart geringe Unterschiede der Benetzung kaum noch differenzieren lassen, zumal durch die Wahl der Meßmethode (Durchflußzellen) bereits eine gleichmäßige, weitgehende Benetzung der Partikel angestrebt wird.

Durch Zusatz eines grenzflächenaktiven Stoffes (7 mg % PÄG-2200-stearat) wird die Oberflächenspannung der wäßrigen Phase auf 47 dyn/cm herabgesetzt und damit eine deutliche Verbesserung der Auflösung von Kavain erreicht (Abb. 7). Die bei 25°C unter sink-Bedingungen ermittelten experimentellen Geschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  erhöhen sich dabei von  $3,9 \cdot 10^{-2}$  mg/min (Tab. 4) auf  $6,7 \cdot 10^{-2}$  mg/min. Für die Geschwindigkeitskonstante  $k$  erhöht sich der Wert von  $2,2 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  auf  $3,7 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ .

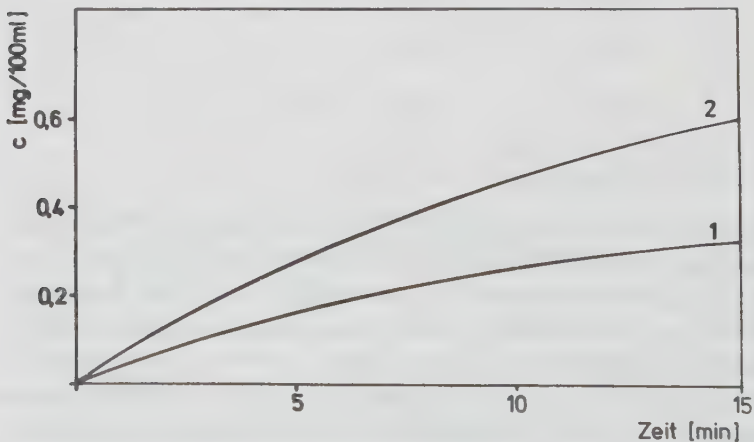


Abb. 7: Einfluß des Netzers PÄG-2200-stearat auf die Auflösegeschwindigkeit von Kavain  
( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )  
1. Kavain  
2. " + 7 mg PÄG-2200-stearat

### 3.3 Stabilität von Lösungen und Kristallisaten

Kavain sowie seine gesättigten wäßrigen Lösungen (bei Zimmertemperatur und 50°C) sind während der Zeitdauer der Untersuchung stabil. Gleiches trifft für Lösungen des Kavain in Chloroform zu, welche zur Herstellung der Präparate mit Trägermaterialien verwendet werden. UV-, IR- und NMR-Spektren sowie Röntgenbeugungsuntersuchungen nach dem Debye-Scherrer-Verfahren zeigen keinen Unterschied zwischen unbehandeltem und aus Chloroform umkristallisiertem Kavain. Auch das Schmelzverfahren (s.C, S. 97) ergibt übereinstimmende Werte:

|                                                       |                  |
|-------------------------------------------------------|------------------|
| Kavain unbehandelt                                    | 144,7° - 146,4°C |
| Kavain, frisch aus Chloroform umkristallisiert        | 144,5° - 145,5°C |
| Kavain, 6 Monate alt, aus Chloroform umkristallisiert | 144,7° - 147,1°C |

### 4. Einfluß von organischen Trägersubstanzen auf das Lösungsverhalten von Arzneistoffen

Durch Herstellung von Präparaten der in Tab. 3 genannten Arzneistoffe mit Trägermaterialien (Tab. 1) wird das Lösungsverhalten schwer löslicher Wirkstoffe beeinflusst. Solche Präparate können entweder durch Mischung mit den Trägern, Aufziehen auf die äußere Oberfläche oder durch Einbettung in das Netzwerk der polymeren Matrixsubstanzen erhalten werden. Diese Einbettung erfolgt aus einer Lösung der Arzneisubstanz in Chloroform (s.C, S. 81).

#### 4.1 Beurteilung verschiedener Trägermaterialien

Für die nachfolgenden Untersuchungen zur Beurteilung der Trägermaterialien wird Kavain (28,29) als Modells substanz verwendet (Tab. 7). Als Vergleichsparameter dienen dabei die experimentell ermittelten Geschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$

Tab. 7: Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten von Kavainpräparaten mit verschiedenen Trägern beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9

( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:

3,3 c<sub>s</sub>/100 ml)

| Träger                   | k · c <sub>s</sub><br>(mg/min) | Beschleunigungsfaktor*) | t 50%<br>(min) | Reduktionsfaktor**) |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|
| ohne                     | 0,039                          | -                       | 72,0           | -                   |
| Dextrane:                |                                |                         |                |                     |
| PD-LH                    | 0,275                          | 7,1                     | 7,5            | 9,6                 |
| PD                       | 0,095                          | 2,4                     | 35,0***)       | 2,1                 |
| Polyacrylate:            |                                |                         |                |                     |
| PMA-H 40                 | 0,900                          | 23,1                    | 1,1            | 65,5                |
| PMA-H 1000               | 0,657                          | 16,8                    | 1,4            | 51,4                |
| PGM                      | 0,205                          | 5,2                     | 7,5            | 9,6                 |
| Polyvinyl-<br>derivate:  |                                |                         |                |                     |
| PVP                      | 0,317                          | 8,1                     | 4,0            | 18,0                |
| PVAc                     | 0,076                          | 1,9                     | 50,0           | 1,4                 |
| PS                       | 0 ****)                        | -                       | 0              | -                   |
| PS porös                 | 0,005                          | 0,1                     | -              | -                   |
| Kohlehydrate:            |                                |                         |                |                     |
| mikrokrist.<br>Zellulose | 0,120                          | 3,1                     | 42,0           | 1,7                 |
| Lactose                  | 0,052                          | 1,3                     | 78,0           | 0,9                 |
| Anorganische<br>Träger:  |                                |                         |                |                     |
| Aktivkohle               | 0 ****)                        | -                       | 0              | -                   |
| KS porös                 | 0,306                          | 7,8                     | 8,0            | 9,0                 |
| Glas                     | 0,038                          | 1,0                     | 76,0***)       | 0,9                 |

\*) Multiplikationsfaktor der experiment. Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten bezogen auf den Wert k · c<sub>s</sub> von Kavain

\*\*) Divisionsfaktor bezogen auf den Wert t 50% von Kavain

\*\*\*) extrapoliert

\*\*\*\*) keine Freisetzung

bzw. die Halbwertszeiten der Auflösung bis zur Sättigung. Bezogen auf Kavain lassen sich daraus die Beschleunigungsfaktoren bzw. die Reduktionsfaktoren errechnen. Dabei bedeutet der Beschleunigungsfaktor Multiplikation der Geschwindigkeitskonstanten. Der Reduktionsfaktor bringt den Bezug zur Halbwertszeit zum Ausdruck; er gibt den Divisionswert an.

Vergleicht man die experimentellen Geschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s^*$ ), so ergibt sich folgendes:

- a. praktisch alle Trägermaterialien beeinflussen die Auflösungsgeschwindigkeit des Kavain,
- b. die chemische Zugehörigkeit der Trägersubstanz gibt keinen Hinweis auf die Beeinflussung des Lösungsverhaltens,
- c. eine beträchtliche Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit bewirken aus der Gruppe der Dextrane das PD-LH, aus der Gruppe der Polyacrylate das PMA-H 40, aus der Gruppe der Polyvinyllderivate das PVP.

Dabei erhöht sich im Falle des Präparates mit PD-LH die Lösungsgeschwindigkeit von 0,039 mg/min auf 0,275 mg/min. Die Halbwertszeit bis zur Sättigung verringert sich von 72 min auf 7,5 min (Beschleunigungsfaktor 7,1, Reduktionsfaktor 9,6). Im Falle von PMA-H 40 erhöht sich die Lösungsgeschwindigkeit auf 0,9 mg/min, die Halbwertszeit verringert sich auf 1,1 (Beschleunigungsfaktor 23,1, Reduktionsfaktor 65,5), bei PVP erhöht sich der Wert  $k \cdot c_s$  auf 0,317 mg/min, die Halbwertszeit verringert sich auf 4,0 mg/min (Beschleunigungsfaktor 8,1, Reduktionsfaktor 18,0).

Der Einfluß dieser Trägermaterialien auf die Lösungsgeschwindigkeit wird durch ihr physikalisch-chemisches Verhalten bestimmt. Die Makromoleküle besitzen lipophile bzw. hydrophile Funktionen oder beide nebeneinander; entsprechend ausgeprägt ist ihre Quellungsfähigkeit in Chloroform und in Wasser.

---

\*) Ein direkter Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  ist nicht möglich, da sich die Sättigungskonzentrationen  $c_s$  durch die Präparation verändern (siehe S.38).

Der Quellungsvorgang in Chloroform fördert die Fixierung des Arzneistoffes in sehr feiner Zerteilung an der großen Oberfläche des inneren Netzwerks. Die Affinität des makromolekularen Trägers zu Wasser führt im Lösungsversuch zur Verdrängung des im Netzwerk dispergierten Arzneistoffes und zur raschen Auflösung im wäßrigen Lösungsmittel.

Stark hydrophile Hilfsstoffe, wie PD und PAA, zeigen keine extreme Verbesserung des Löseverhaltens von Kavain (Beschleunigungsfaktor von nur je 2,4). Da sie bei der Präparation in Chloroform keine Quellfähigkeit besitzen, kann der Arzneistoff nicht in das innere Netzwerk mit der potentiell viel größeren "inneren Oberfläche" eingelagert werden.

Im Falle der stark lipophilen Träger wie PVAc und PS dringt der Arzneistoff bei der Präparation zwar ein, wird aber durch mangelndes Quellungsvermögen im wäßrigen Medium nicht oder nur langsam freigegeben. Der Beschleunigungsfaktor reicht in diesen Fällen nur bis 1,9.

Trägermaterialien ohne Quellungsvermögen verhalten sich unterschiedlich: Hydrophobe Trägerstoffe mit extrem großer Oberfläche wie Aktivkohle oder PS porös besitzen ein starkes Sorptionsvermögen, so daß unter den gewählten normierten Bedingungen keine bzw. nur eine sehr geringe Freigabe des Arzneistoffs erfolgt. Hydrophile Hilfsstoffe ohne innere Oberfläche erhöhen dagegen die Lösungsgeschwindigkeit besonders in der Anfangsphase (mikrokristalline Zellulose: Beschleunigungsfaktor 3,1; Laktose: Beschleunigungsfaktor 1,3). Im weiteren Verlauf der Freigabe jedoch ist ein erheblicher Abfall zu verzeichnen (Reduktionsfaktor von  $t_{50\%} = 1,7$  bzw. 0,9). Eine in der Literatur beschriebene günstige Beeinflussung durch Laktose (1,4,14,78) bezieht sich - soweit überprüfbar - nicht auf den gesamten Lösungsvorgang.

Die Bedeutung der angebotenen Oberfläche für die Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit von Kavain geht auch aus Untersuchungsergebnissen mit poröser Kieselsäure hervor (Beschleunigungsfaktor 7,8; Oberfläche  $300 \text{ m}^2/\text{g}$ ). Auch bei Fixierung anderer schwerlöslicher Substanzen wie Griseofulvin und Steroide an die große Oberfläche poröser oder kolloidaler Kieselsäuren läßt sich die Lösungsgeschwindigkeit beträchtlich steigern ( 67,84,85,86 ).

Demgegenüber hat unporöses Glas (Kugeldurchmesser 0,10-0,11 mm) als Träger nur einen untergeordneten Einfluß: Aus Tab. 7 und Abb. 8 wird deutlich, daß das Präparat 1 : 9 sowie die entsprechende Mischung keinerlei Effekt zeigen. Erst bei Erhöhung des Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnisses auf 1 : 99 wird die Lösungsgeschwindigkeit deutlich verbessert.

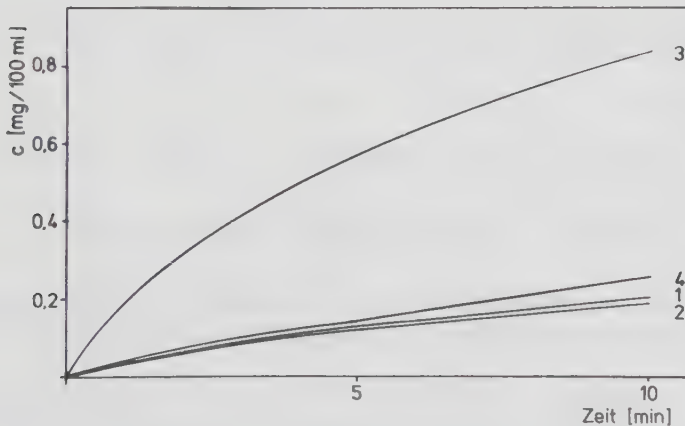


Abb. 8: Auflösung von Kavain/Glas-Präparaten und -Mischungen  
( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
 $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

1. Kavain/Glas 1 : 9 Präparat
2. " " " " Mischung
3. " " 1 : 99 Präparat
4. Kavain rein

Hieraus läßt sich erkennen, daß eine reine Oberflächenvergrößerung des kristallinen Kavain durch Aufzug auf lösliche oder unlösliche Trägerstoffe in Hinsicht auf die Lösungsgeschwindigkeit von Vorteil ist. Eine Steigerung ist durch Vergrößerung der verfügbaren Trägeroberfläche (Porosität) möglich.

Ausnahme: hydrophobe Hilfsstoffe mit Sorptionsneigung, z.B. Kohle und Polystyrol. Die außerordentlich guten Eigenschaften der organischen, sowohl in polarem wie unpolarem Medium quellbaren Trägerstoffe lassen sich mit einer reinen Oberflächenvergrößerung der Kavainkristalle nicht mehr ausschließlich erklären. Auch die bessere Benetzbarkeit durch die Polymeren kann nicht alleinige Ursache für die beobachteten Effekte sein, da Zusatz von Netzer einen geringeren Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit von Kavain zeigt (s.S. 26 ).

Im folgenden werden daher nähere Untersuchungen mit den Polymeren PD-LH, PMA-H 40 und PVP durchgeführt.

## 4.2 Untersuchungen an Präparaten mit organischen Träger-substanzen

### 4.2.1 Vergleich verschiedenartiger Präparate

Weitere Untersuchungen geben Aufschluß über die Auswirkung des Mengenverhältnisses und die Art der Präparate (Tab. 8).

Bei Verwendung von PD-LH bzw. PVP zeigt sich mit steigender Hilfsstoffmenge eine beschleunigte Auflösung von Kavain (Tab. 8, Beschleunigungsfaktor von 1,0 bis 23,8 bzw. von 2,3 bis 34,4 bei Hilfsstoffanteilen zwischen 1 und 99 ). Dagegen trifft dies bei Präparaten und Mischungen mit PMA-H 40 oberhalb des Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnisses 1 : 9 nicht mehr zu (Beschleunigungsfaktor 1 : 9 = 23,1, 1 : 99 = 8,7).

Tab. 8: Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten von Kavain-  
Präparaten und -Mischungen mit den Trägern  
PD-LH, PMA-H 40 und PVP  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
 $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

| Träger   | Arzneistoff/<br>Hilfsstoff-<br>Verhältnis*) | $k \cdot c_s$<br>(mg/min) | Beschleu-<br>nigungs-<br>faktor | t 50%<br>(min) | Reduk-<br>tions-<br>faktor |
|----------|---------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------|
| PD-LH    | 1 : 1 P                                     | 0,04                      | 1,0                             | -              | -                          |
|          | 1 : 9 P                                     | 0,28                      | 7,1                             | 7,5            | 9,6                        |
|          | 1 : 49 P                                    | 0,54                      | 13,8                            | 2,0            | 36,0                       |
|          | 1 : 99 P                                    | 0,93                      | 23,8                            | 1,1            | 65,5                       |
|          | 1 : 9 M                                     | 0,16                      | 4,1                             | 11,6           | 6,2                        |
|          | 1 : 99 M                                    | 0,19                      | 4,9                             | 7,1            | 10,1                       |
| PMA-H 40 | 1 : 1 P                                     | 0,07                      | 1,8                             | -              | -                          |
|          | 1 : 4 P                                     | 0,41                      | 10,5                            | 4,0            | 18,0                       |
|          | 1 : 9 P                                     | 0,90                      | 23,1                            | 1,1            | 65,5                       |
|          | 1 : 49 P                                    | 0,59                      | 15,1                            | 1,6            | 45,0                       |
|          | 1 : 99 P                                    | 0,34                      | 8,7                             | 3,5            | 20,6                       |
|          | 1 : 9 M                                     | 0,07                      | 1,8                             | 40**)          | 1,8                        |
|          | 1 : 99 M                                    | 0,05                      | 1,3                             | -              | -                          |
| PVP      | 1 : 1 P                                     | 0,09                      | 2,3                             | 43,0           | 1,7                        |
|          | 1 : 3 P                                     | 0,11                      | 2,8                             | 34,0           | 2,1                        |
|          | 1 : 6 P                                     | 0,21                      | 5,4                             | 8,6            | 8,4                        |
|          | 1 : 9 P                                     | 0,32                      | 8,1                             | 4,0            | 18,0                       |
|          | 1 : 99 P                                    | 1,34                      | 34,4                            | 0,7            | 102,9                      |

\*) P = Präparation  
M = physikalische Mischung

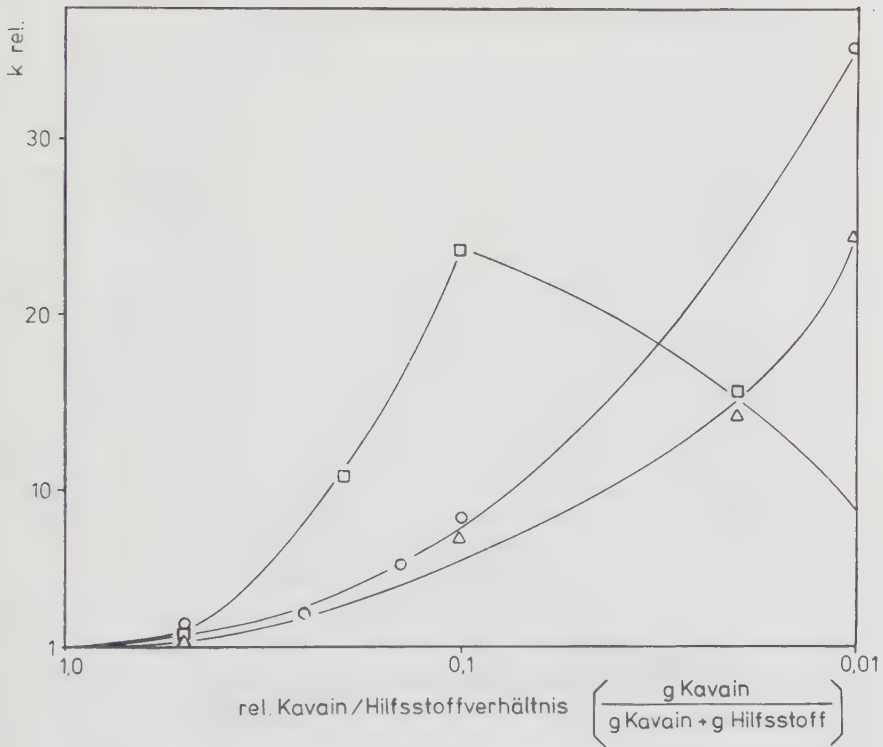
\*\*) extrapoliert

Dieses Verhalten läßt sich in Abb. 9 deutlicher darstellen: Trägt man die relativen Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k_{rel}$  (bezogen auf  $k \cdot c_s$  Kavain = 1) gegen den Quotienten aus Menge an Kavain gegen die Menge an Präparat auf, so bestätigt sich dieses unterschiedliche Verhalten. Präparate mit PVP weisen mit steigenden Hilfsstoffanteilen höhere Werte auf als die entsprechenden mit PD-LH. Die anfänglich steigende Kurve mit PMA-H 40 fällt plötzlich ab.

Da die Lösungsgeschwindigkeit mit zunehmend verfügbarer Trägeroberfläche auch hier steigen müßte, liegt die Vermutung nahe, daß in diesem Fall Sorptionseigenschaften des Trägermaterials zu berücksichtigen sind (s.S.45). Dies wird offenbar, wenn im folgenden das Verhalten der Präparate mit dem einfacher physikalischer Mischungen verglichen wird.

Gegenüber reinem Kavain ergibt sich nach Abb. 10 bei PD-LH-Präparaten eine ca. vierfache Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit durch einfaches Zumischen der Trägersubstanz im Verhältnis 1 : 9. Dieser Effekt kann durch eine Präparation nochmals annähernd verdoppelt werden. Eine weitere Erhöhung des Trägeranteils auf das 99-fache des Kavain führt bei der Mischung nur noch zu unerheblicher, bei der Präparation dagegen zu wesentlicher Erhöhung der Geschwindigkeit. Daraus ist zu schließen, daß der Einfluß freiwerdender Quellungswärme auf die Solvation der Kavain-Kristalle nicht sehr bedeutend ist (s.S.10), da sich diese während des Lösevorgangs in einem gewissen Abstand zu den Polymeren befinden und ständig Lösungsmittel vorbeiströmt. Erst bei großer Annäherung der Partikel, z.B. durch Einschluß in das Netzwerk (Präparation durch Eindringen der Chloroform-Lösung des Kavain in den Träger), könnte sich dieser Effekt der Quellungswärme auf das Lösungsverhalten der Kristalle auswirken.

Ein ähnliches Verhalten läßt sich nach Abb. 11 auch beim Vergleich der Präparationen und physikalischen Mischungen von Kavain mit PMA-H 40 nachweisen. Die Konstanten der Mischungen



**Abb. 9:** Relative Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten von Kavainpräparaten mit den Trägern PD-LH, PMA-H 40 und PVP in Abhängigkeit des Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnisses  
( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

- Kavain/PVP
- △— Kavain/PD-LH
- Kavain/PMA-H 40

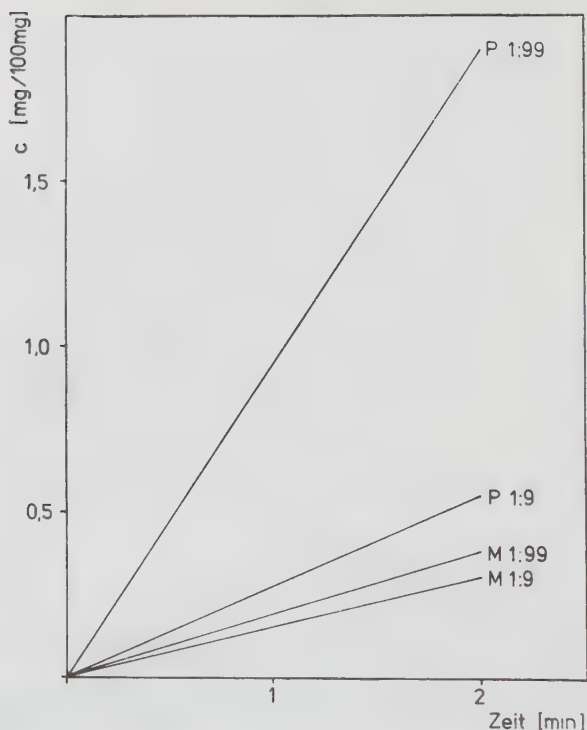
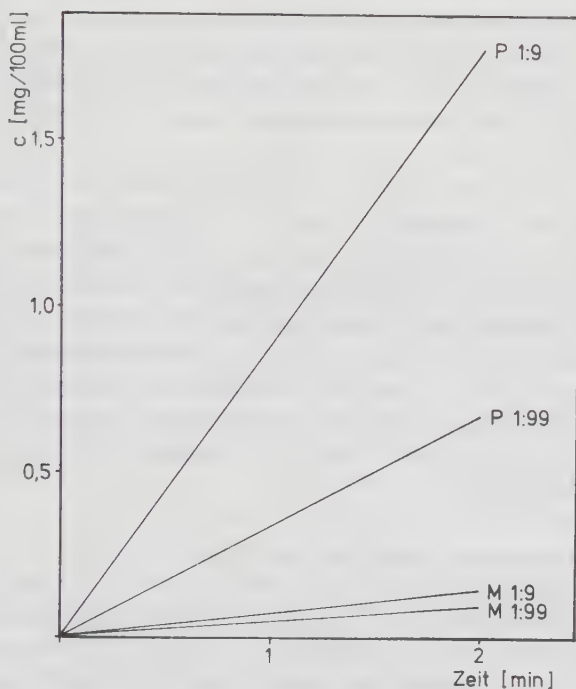


Abb. 10: Auflösung von Kavain/PD-LH-Präparaten und -Mischungen bei Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnissen von 1 : 9 und 1 : 99  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )  
P = Präparat  
M = Mischung

liegen hier allerdings niedriger als bei den entsprechenden mit dem Hilfsstoff PD-LH, und zwar um so tiefer, je mehr Träger dem Arzneistoff zur Verfügung steht. Dieses Verhalten läßt wiederum auf Sorptionerscheinungen (s.S.45) schließen, deren Auswirkungen sich mit der Menge an Sorbens vergrößern. Dabei kommt es zu einer Umkehrung des Lösungsverhaltens in der Weise, daß bei den Präparaten 1 : 9 die Lösungsgeschwindigkeit des Kavain am größten ist.



**Abb. 11:** Auflösung von Kavain/PMA-H 40-Präparaten und -Mischungen bei Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnissen von 1 : 9 und 1 : 99 ( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

P = Präparat

M = Mischung

#### 4.2.2 Übersättigungserscheinungen

Wird zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Kavain ein System gewählt, das eine Messung der Lösung direkt nach Kontakt der Präparate mit dem Lösungsmittel gestattet, können zum Teil erhebliche Übersättigungen beobachtet werden (s.C,S.88):

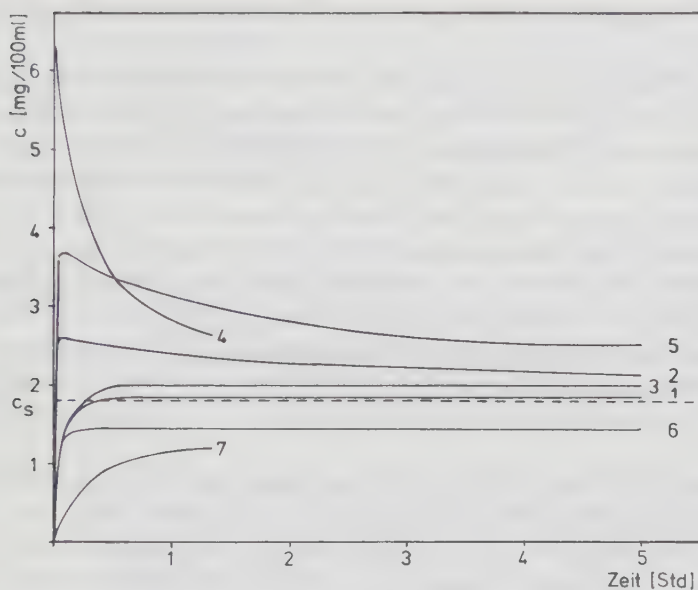
In Abb.12 ist die Auflösung von Kavain-Präparaten mit PD-LH, PMA-H 40 und PVP aufgezeigt. Im Fall von Kavain mit PD-LH und PVP 1 : 99 und mit PMA-H 40 1 : 9 sind Übersättigungen bis zur 3,5-fachen Menge<sup>\*)</sup> der Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs zu erkennen, die sich mitunter erst nach längerer Zeit zurückbilden.<sup>\*)</sup> Auf die Angabe von Geschwindigkeitskonstanten wird verzichtet, da sie bei so außerordentlich hohen und anfänglich wenig differenzierten Auflösungsgeschwindigkeiten keinen Aufschluß über das unterschiedliche Lösungsverhalten der Präparate geben können.

Übersättigungserscheinungen werden häufig bei solchen Substanzen beschrieben, deren Kristallgefüge z.B. durch Mahlprozesse ( 18 ), Sprüheinbettungen ( 45,73,74 ), Herstellung fester Dispersionen ( 11,12 ) verändert wird. Bei der großen Bedeutung, welche die Erhöhung der Sättigungslöslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe für die Arzneiformung besitzt (57,63, 79,102), ist diese Erscheinung hinsichtlich der Kristallstruktur dieser Substanzen näher zu charakterisieren. Zur Beurteilung der Zustandsformen von Kavain in Präparaten werden daher Röntgenbeugungs- und Schmelzpunktsuntersuchungen durchgeführt (s.S.60 und 66). Für das Lösungsverhalten des Kavain nach Einbettung in die Träger ist die Temperaturabhängigkeit der Auflösung aufschlußreich.

---

\*) Wäßrige Lösungen der Präparate Kavain mit PD-LH 1 : 99 und PMA-H 40 1 : 9 sowie die entsprechenden Mischungen werden über einen Zeitraum von 4,5 Monaten bei konstanter Temperierung ( $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) beobachtet. Nach einem Monat stellen sich alle auf den Sättigungswert von Kavain ein. UV-spektralphotometrische Untersuchungen der Lösungen zeigen keine Änderung gegenüber einer gleichartig behandelten Lösung von reinem Kavain.

\*\*) Das entspricht der gesamten vorgegebenen Kavainmenge.



**Abb. 12:** Auflösung von Kavain-Präparaten mit den Trägern PD-LH, PMA-H 40 und PVP bei Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnissen von 1 : 9 und 1 : 99 ( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Rührmethode, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 1. Kavain/PD-LH | 1 : 9  |
| 2. " / "        | 1 : 99 |
| 3. " /PVP       | 1 : 9  |
| 4. " / "        | 1 : 99 |
| 5. " /PMA-H 40  | 1 : 9  |
| 6. " / "        | 1 : 99 |
| 7. Kavain rein  |        |

#### 4.2.3 Temperaturabhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit

Wie im Falle des reinen Kavains führt die Temperaturerhöhung von  $15^{\circ}\text{C}$  auf  $37^{\circ}\text{C}$  auch bei den Präparationen zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit (Tab. 9). Dabei bestätigt sich nochmals, daß in allen untersuchten Temperaturbereichen die Lösungsgeschwindigkeit des Kavainpräparates mit PMA-H 40, hergestellt im Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9, am höchsten ist und bis zur Präparation 1 : 99 kontinuierlich abfällt. Bei Erhöhung der Temperatur von  $15^{\circ}\text{C}$  auf  $37^{\circ}\text{C}$  erhöhen sich die experimentellen Geschwindigkeitskonstanten von Kavain um das 3,5-fache: Das unterschiedliche Verhalten der Präparate läßt sich aus den Abb. 13 - 15 ableiten.

Werden die Konstanten  $k \cdot c_s$  entsprechend der Arrhenius-Beziehung halblogarithmisch gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur  $1/T$  aufgetragen\*), so ergeben sich Geraden, aus deren Neigung sich eine "experimentelle Aktivierungsenergie" für die Auflösung errechnen läßt, in der die Lösungswärme enthalten ist. Bei reinem Kavain ergeben sich dabei 9,15 kcal/mol (Abb. 15). Dies entspricht der Lösungswärme  $\Delta H$  von 8,73 kcal/mol und zeigt nochmals die scheinbare Temperaturunabhängigkeit der Auflösungsgeschwindigkeit auf.

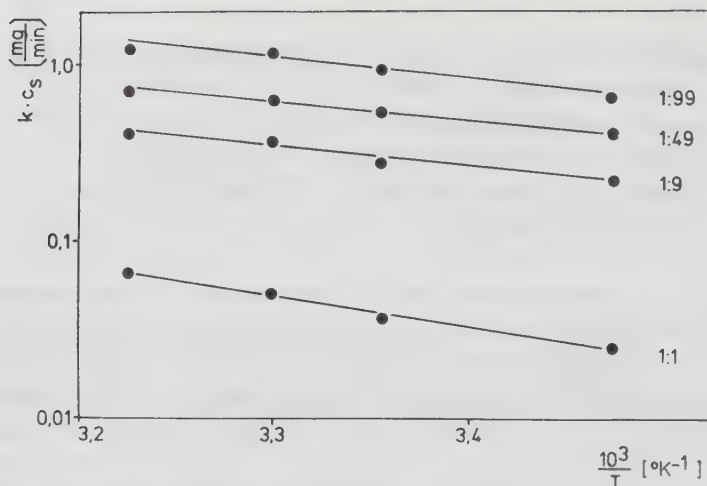
Die Werte der experimentellen Aktivierungsenergien der Präparate aus Abb. 13 - 15 werden mit denjenigen von Kavain verglichen (Tab. 10). Bei geringen Hilfsstoffanteilen zeigen sich hier in bezug auf die Größenordnung ähnliche Energiewerte wie bei Kavain. Im Fall des Kavain/PMA-H 40 1 : 1 liegt dieser Wert etwas höher. Der Einfluß der Trägermaterialien wird deutlich, wenn ansteigende Hilfsstoffzusätze betrachtet werden: die Zahlenwerte verringern sich. Dies könnte ein Hinweis auf amorphes Vorliegen der Substanz sein, da offensichtlich nicht mehr so große Energien zur Überwindung von Kristallgitterkräften des eingebetteten Wirkstoffes aufgewendet werden.

---

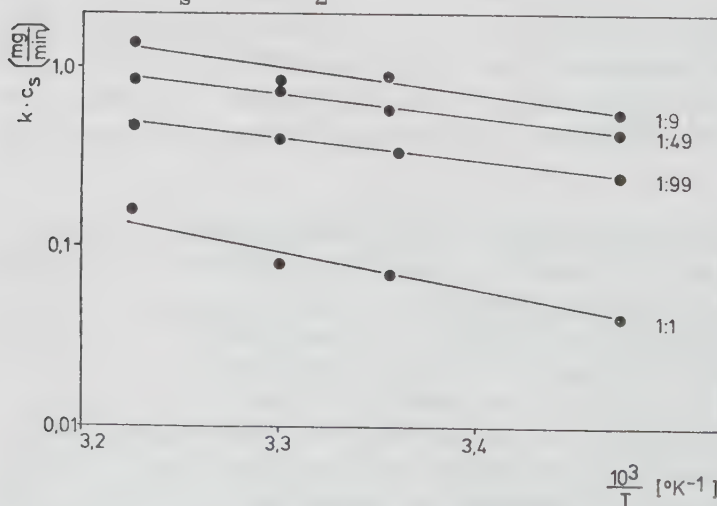
\*) Der lineare Temperaturterm in Gl. 11 (s.S.23) wird dabei vernachlässigt.

Tab. 9: Temperaturabhängigkeit der experimentellen Auflösungs-  
geschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  von Kavainpräparaten  
mit Hydroxypropyldextran (PD-LH), Polymethacrylat  
(PMA-H 40) und Polyvinylpyrrolidon(PVP)  
( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
 $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

| Träger   | Arzneistoff/<br>Hilfsstoff-<br>Verhältnis | $k \cdot c_s$ (mg/min) bei Temperatur |                    |                    |                    |
|----------|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          |                                           | $15^\circ\text{C}$                    | $25^\circ\text{C}$ | $30^\circ\text{C}$ | $37^\circ\text{C}$ |
| ohne     | -                                         | 0,022                                 | 0,039              | 0,044              | 0,077              |
| PD-LH    | 1 : 1                                     | 0,025                                 | 0,037              | 0,050              | 0,066              |
|          | 1 : 9                                     | 0,22                                  | 0,28               | 0,37               | 0,41               |
|          | 1 : 49                                    | 0,40                                  | 0,54               | 0,64               | 0,70               |
|          | 1 : 99                                    | 0,63                                  | 0,93               | 1,16               | 1,22               |
| PMA-H 40 | 1 : 1                                     | 0,04                                  | 0,07               | 0,08               | 0,16               |
|          | 1 : 9                                     | 0,56                                  | 0,90               | 0,84               | 1,39               |
|          | 1 : 49                                    | 0,43                                  | 0,59               | 0,73               | 0,85               |
|          | 1 : 99                                    | 0,25                                  | 0,34               | 0,40               | 0,47               |
| PVP      | 1 : 9                                     | 0,19                                  | 0,32               | 0,35               | 0,53               |



**Abb. 13:** Temperaturabhängigkeit der experimentellen Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  von Kavain/PD-LH Präparaten ( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )



**Abb. 14:** Temperaturabhängigkeit der experimentellen Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  von Kavain/PMA-H 40 Präparaten ( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

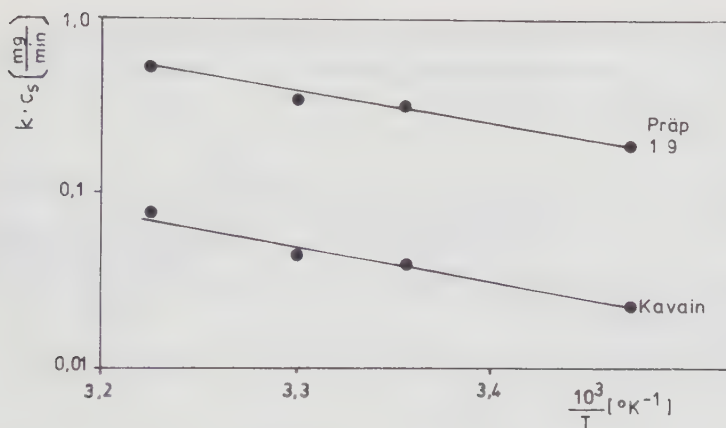


Abb. 15: Temperaturabhängigkeit der experimentellen Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  von Kavain und Kavain/PVP-Präparat beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9  
( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

In Abb. 16 sind die in Tab. 10 aufgeführten experimentellen Aktivierungsenergien in Abhängigkeit des Arzneistoff-Hilfsstoff-Verhältnisses aufgetragen. Die Energiewerte sinken mit steigendem Hilfsstoffanteil; der lineare Verlauf mit dem Träger PD-LH läßt Voraussagen der Lösungsgeschwindigkeiten auch bei Temperaturen außerhalb des untersuchten Bereichs in gewissem Umfang zu. Dagegen zeigt der nichtlineare Kurvenverlauf bei PMA-H 40 an, daß die Verhältnisse bei diesen Präparaten komplizierter sind (Temperaturabhängige Arzneistoff-sorption s.S. 52).

Tab. 10: Experimentelle Aktivierungsenergie aus dem Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  der Präparate berechnet

| Träger   | Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis | Experimentelle Aktivierungsenergie (kcal/mol) |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| ohne     | -                                 | 9,15                                          |
| PD-LH    | 1 : 1                             | 8,1                                           |
|          | 1 : 9                             | 5,9                                           |
|          | 1 : 49                            | 4,8                                           |
|          | 1 : 99                            | 4,8                                           |
| PMA-H 40 | 1 : 1                             | 10,5                                          |
|          | 1 : 9                             | 7,0                                           |
|          | 1 : 49                            | 5,6                                           |
|          | 1 : 99                            | 5,3                                           |
| PVP      | 1 : 9                             | 8,2                                           |

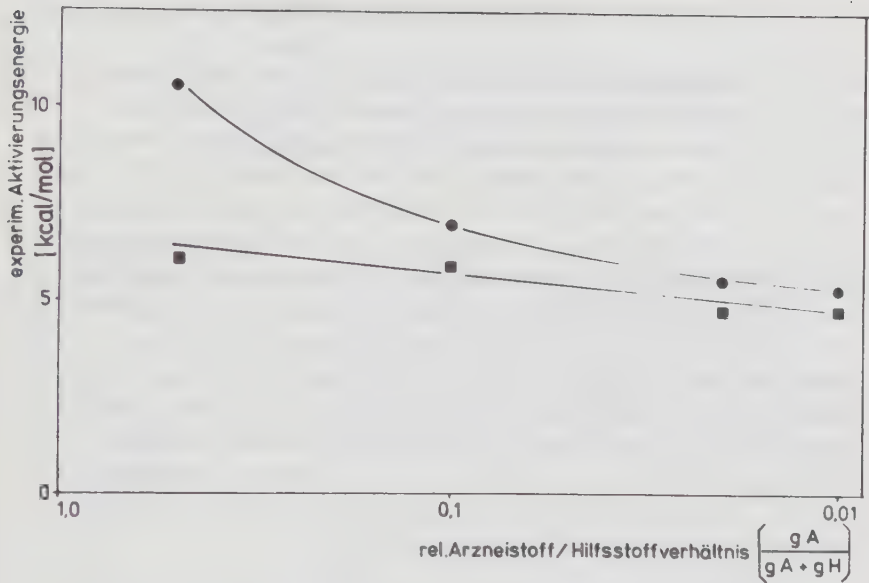


Abb. 16: Die experimentelle Aktivierungsenergie der Kavain/PD-LH- bzw. Kavain/PMA-H 40-Präparate in Abhängigkeit von ihrem Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis

—■— mit Träger PD-LH  
—●— " " PMA-H 40

#### 4.3 Sorptionsvermögen der Trägermaterialien

Makromolekulare Hilfsstoffe können durch ihr Sorptionsvermögen die Arzneistoffabgabe aus der Arzneiform verzögern ( 44,66,90,99 ). Erst in neuerer Zeit hat sich gezeigt, daß diese auch in der Lage sind, die Auflösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe zu erhöhen (s.S. 1). Allerdings sind dabei Sorptionerscheinungen nicht auszuschließen. Nachfolgend werden Ausmaß und Mechanismus der Wechselwirkung zwischen Kavain und verschiedenen Trägermaterialien untersucht.

#### 4.3.1 Mechanismus und Temperaturabhängigkeit

In Tab. 11 werden die prozentualen Sättigungssorptionen von Kavainlösungen an verschiedenen Trägern aufgeführt. Die Hilfsstoffmengen entsprechen denjenigen bei Lösungsversuchen. Ausgeprägte Sorptionen zeigen sich an den Polyacrylaten vom Typ der Spherone (PMA-H 40 bzw. H 1000), bei denen die verschiedenen Molekularausschlußgrenzen nur geringfügige Unterschiede ergeben. Die ebenfalls näher untersuchten Dextrane (PD, PD-LH) haben ein viel geringeres Sorptionsvermögen (etwa nur ein Zehntel) als die Polyacrylate. PVP weist praktisch keine Wechselwirkungen auf. Auffallend ist das Verhalten des ausgeprägt lipophilen Polyvinylacetat (PVAc): Vergleicht man die unterschiedlichen Mengen an Sorbens (54 mg und 594 mg), so zeigen sich nur hierbei große Differenzen, die auf einen hohen Verteilungskoeffizienten Polymeres/Wasser schließen lassen (s.S.48 ).

Wesentlich für die Höhe der Wechselwirkungen scheinen die lipophilen Anteile der Träger zu sein. Dies zeigt sich deutlich bei den Dextranen, bei denen das stark hydrophile PD nur sehr geringe, das zugleich auch lipophile PD-LH deutlich Wechselwirkungen mit Kavain eingeht. Ebenfalls geringe Sorptionstendenzen sind bei den ausgeprägt hydrophilen PAA und mikrokristalliner Zellulose zu beobachten, während entsprechend höhere Sorptionswerte bei PGM offensichtlich durch stärker lipophile Anteile verursacht sind.

Aussagen über die Sorptionsmechanismen vermitteln Untersuchungen über die Bindung von Kavain bei konstanter Konzentration in Abhängigkeit von der Menge an zugesetztem Sorbens (Tab. 12). Dabei wird deutlich, daß mit steigendem Trägeranteil die sorbierte Menge an Kavain zunimmt und daß bei Polymethacrylat (PMA-H 40) eine wesentlich größere Sorptionstendenz vorhanden ist als bei Hydroxypropyldextran (PD-LH).

Tab. 11: Sorptionsvermögen verschiedener Trägermaterialien für Kavain  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
54 mg bzw. 594 mg Träger in 100 ml 3/4 gesättigter  
Kavainlösung = 1,35 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

| Träger                       | Trägeranteil in mg |         |
|------------------------------|--------------------|---------|
|                              | 54                 | 594     |
|                              | % Kavain sorbiert  |         |
| Dextrane:                    |                    |         |
| PD                           | 2,9                | 4,3     |
| PD-LH                        | 2,3                | 12,3    |
| Polyacrylate:                |                    |         |
| PMA-H 40                     | 24,0               | 80,9    |
| PMA-H 1000                   | 24,0               | 78,6    |
| PGM                          | 5,9                | 28,2    |
| PAA                          | 1,7                | 3,5     |
| Polyvinylderivate:           |                    |         |
| PVP                          | 2,3                | 3,5     |
| PVAc                         | 3,9                | 70,3 *) |
| Kohlehydrate:                |                    |         |
| Zellulose<br>mikrokristallin | 1,7                | 3,7     |

\*) Nach 48 Stunden war noch keine Gleichgewichtseinstellung erreicht.

Bei der Auftragung des Quotienten aus insgesamt eingesetztem zu nicht gebundenem Anteil gegen die Menge an Sorbens (60,65 97) ergeben sich Geraden mit unterschiedlicher Steigung:

$$\tan \alpha \quad \text{PD-LH} \quad = 0,2$$

$$\tan \alpha \quad \text{PMA-H 40} \quad = 6,88$$

Aus diesem Grund ist dem Sorptionsvorgang im untersuchten Konzentrationsbereich ein Verteilungsphänomen zugrunde zu legen (60). Die Steigungen der Geraden sind bezeichnend für die Höhe der Sorption; sie geben den experimentellen Verteilungskoeffizienten  $K'$  des Arzneistoffes zwischen 1 g Trägermaterial und 100 ml Wasser wieder.\*)

\*) Dabei gilt folgende Ableitung (60):

Für den Verteilungskoeffizient  $K$  zwischen gebundener und freier Arzneistoffmenge in der Lösung gilt:

$$K = \frac{\text{gebunden} \cdot \text{ml Lösung}}{\text{frei} \cdot \text{g Träger}} \quad (\text{Gl. 13})$$

Bei konstanter Lösungsmittelmenge von 100 ml im vorliegenden Fall kann dies in die Konstante mit einbezogen werden:

$$\frac{K}{100 \text{ ml}} = K' \quad (\text{Gl. 14})$$

Wird außerdem für den gebundenen Anteil die Differenz von gesamtem - freiem Anteil eingesetzt, so ergibt sich:

$$K' = \frac{\text{gesamt} - \text{frei}}{\text{frei} \cdot \text{g Träger}} \quad (\text{Gl. 15})$$

und nach Umformung:

$$\frac{\text{gesamt}}{\text{frei}} = (K' \cdot \text{g Träger}) + 1 \quad (\text{Gl. 16})$$

Die Auftragung von  $\frac{\text{gesamt}}{\text{frei}}$  gegen die Menge des Trägers ergibt demnach eine Gerade mit dem Achsenabschnitt 1 und der Steigung  $\tan \alpha = K'$ .

Tab. 12: Sorption von Kavain durch PD-LH und PMA-H 40 in  
Abhängigkeit von der Hilfsstoffmenge  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, 100 ml  $3/4$  gesättigte  
Kavainlösung = 1,35 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

| Träger<br>(mg/100 ml) | K a v a i n     |      |                                           |
|-----------------------|-----------------|------|-------------------------------------------|
|                       | sorbierte Menge |      | Gesamtmenge<br>nicht gebundener<br>Anteil |
|                       | (mg)            | (%)  |                                           |
| PD-LH                 |                 |      |                                           |
| 6                     | 0,039*          | 2,9  | 1,029                                     |
| 54                    | 0,031*          | 2,3  | 1,023                                     |
| 294                   | 0,077           | 5,7  | 1,061                                     |
| 594                   | 0,167           | 12,4 | 1,141                                     |
| PMA-H 40              |                 |      |                                           |
| 6                     | 0,121           | 9,0  | 1,099                                     |
| 54                    | 0,324           | 24,0 | 1,315                                     |
| 294                   | 0,879           | 65,1 | 2,865                                     |
| 594                   | 1,092           | 80,9 | 5,223                                     |

\*) Die bestimmten Mengen sind so gering, daß die kleinere Sorption bei größerer Trägermenge die Bestimmungsge-  
nauigkeit der Meßmethode übersteigt.

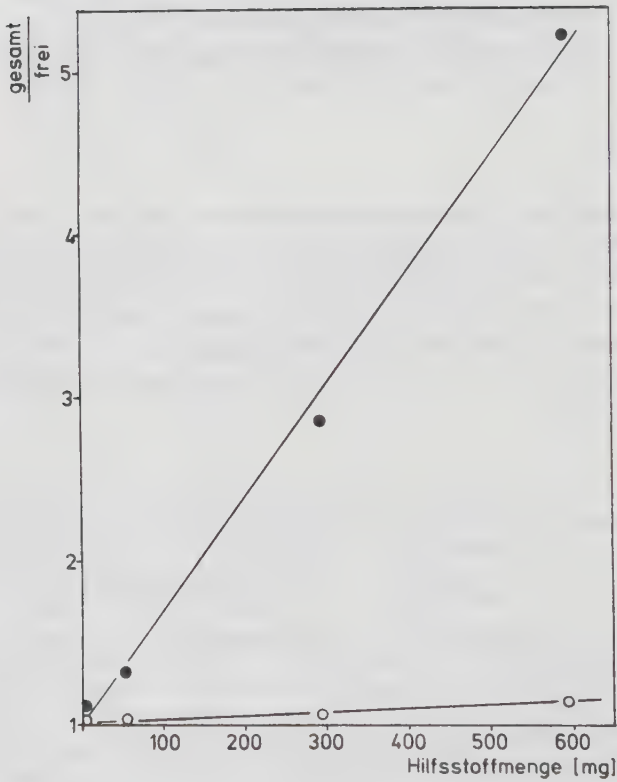


Abb. 17: Sorptionsvermögen von PD-LH und PMA-H 40 für Kavain in Abhängigkeit von der eingesetzten Hilfsstoffmenge ( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge: 1,35 mg Kavain/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

—●— an PMA-H 40  
—○— an PD-LH

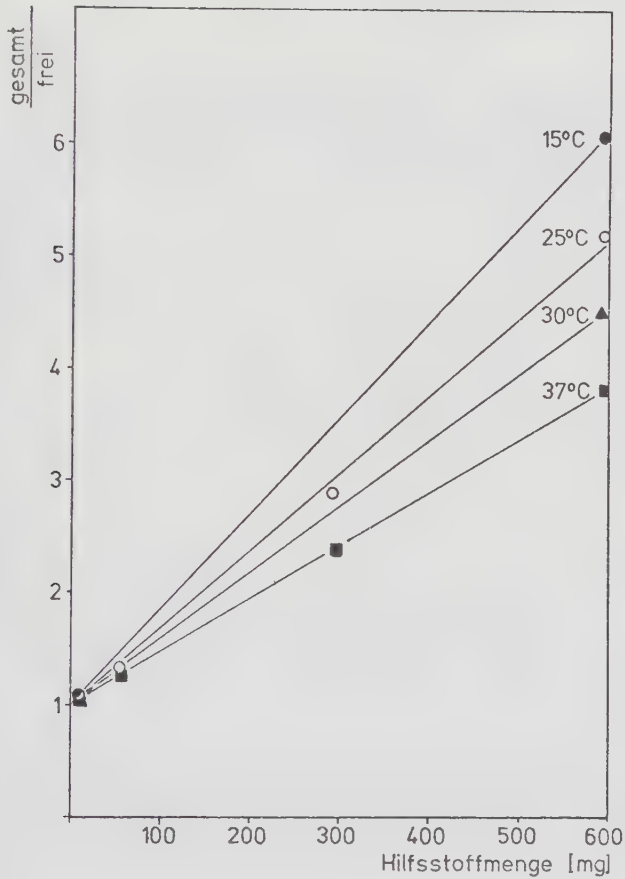


Abb. 18: Sorptionsvermögen verschiedener Ausgangsmengen von PMA-H 40 für Kavain in Abhängigkeit von der Temperatur ( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge: 1,35 mg Kavain/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

Für die Temperaturabhängigkeit der Verteilungskoeffizienten  $K'$  werden aus den Steigungen der Geraden in Abb. 18 folgende Werte ermittelt (Tab. 13):

Tab. 13: Sorptionsvermögen von PMA-H 40 für Kavain in Abhängigkeit von der Temperatur  
( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, 100 ml  $3/4$  gesättigte Kavainlösung = 1,35 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

| Temperatur<br>(°C) | Tr ä g e r a n t e i l<br>(mg) |      |      |      | K' = tan α |
|--------------------|--------------------------------|------|------|------|------------|
|                    | 6                              | 54   | 294  | 594  |            |
|                    | mg Kavain sorbiert             |      |      |      |            |
| 15                 |                                |      |      | 1,14 | 8,50       |
| 25                 | 0,11                           | 0,32 | 0,88 | 1,10 | 6,91       |
| 30                 |                                |      |      | 1,06 | 5,87       |
| 37                 | 0,06                           | 0,29 | 0,79 | 1,01 | 4,73       |

Das Ausmaß der Bindung von Kavain ( $\tan \alpha$ ) nimmt also mit steigender Temperatur ab; das bedeutet, daß die Sorptionsenthalpie bzw. Enthalpie der Verteilung negativ ist.

#### 4.3.2 Zeitlicher Verlauf

Der zeitliche Verlauf der Einstellung des Verteilungsgleichgewichts ist in Abb. 19 dargestellt. Es fällt auf, daß bei Hydroxypropyldextran (PD-LH) die Einstellung des Gleichgewichts rasch erreicht ist. Auf die Höhe der Sorption wirken sich größere Hilfsstoffmengen nur geringfügig aus. Dagegen

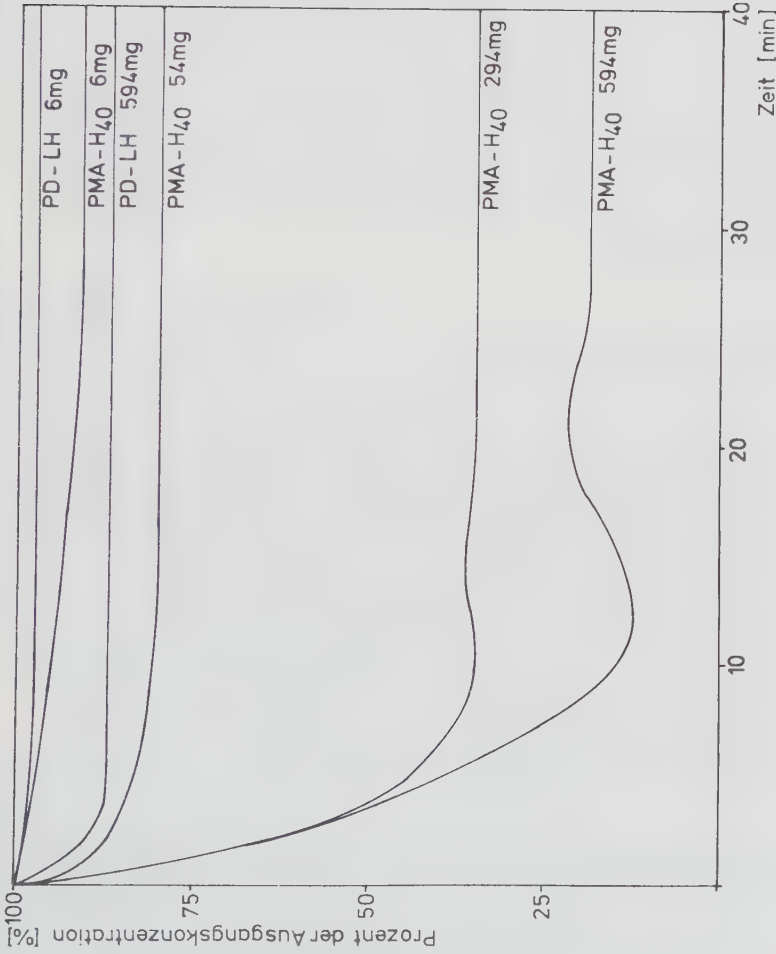


Abb. 19: Sorptionsverhalten der Träger PD-LH und PMA-H 40 bei unterschiedlichen Ausgangsmengen in Abhängigkeit der Zeit ( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge: 1,35 mg Kavain/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ )

stellt sich die Sättigungssorption von PMA-H40 langsamer ein. Darüber hinaus führen steigende Trägermengen zu einem wesentlich stärkeren Abfall der Ausgangskonzentration an Kavain.

Zeitabhängig spielen sich neben der Sorption offensichtlich auch Desorptionsvorgänge ab, die möglicherweise durch Konkurrenzreaktionen des Lösungsmittels mit dem Arzneistoff zustandekommen. Der exponentielle Abfall der Kurve bis zur Einstellung des Sättigungsgleichgewichts ist dadurch gestört; dies kommt besonders deutlich bei der größeren Menge an Sorbens zum Ausdruck. Der Quellungsvorgang des Trägers (s.S.10) spielt für die besonderen Wechselwirkungen des Kavain keine Rolle: Untersuchungen mit vorgequollenen Trägern ergeben das gleiche Kurvenbild.

#### 4.4 Stabilität der Präparate

Unseren Untersuchungen nach ist das Präparat des Kavain mit dem Träger PVP (Verhältnis 1 : 9) über eine Zeit von einem Jahr hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit unverändert. Dagegen wirkt sich bei den Präparaten mit PD-LH und PMA-H 40 (1 : 9) eine längere Lagerungszeit (15 Monate) auf die Lösungsgeschwindigkeit des Kavain aus (Abb. 20). Während bei den Dextranpräparaten eine geringfügige Verlangsamung beobachtet wird, tritt bei den PMA-H 40 Präparaten eine stärkere Beschleunigung ein. Die in zwei Versuchen bestätigte stärkere Abweichung mit dem Polymethacrylatabkömmling wird weiterhin über einen längeren Zeitraum verfolgt.

#### 4.5 Untersuchungen zum physikalisch-chemischen Zustand der Arzneisubstanzen

Rasterelektronenmikroskopische und röntgenographische Verfahren (5,6,49) sowie Prüfungen des Schmelzverhaltens weisen daraufhin, daß die Einbettung zur Verringerung der Teilchengröße führt und daß im Trägermaterial zumindest bei einem

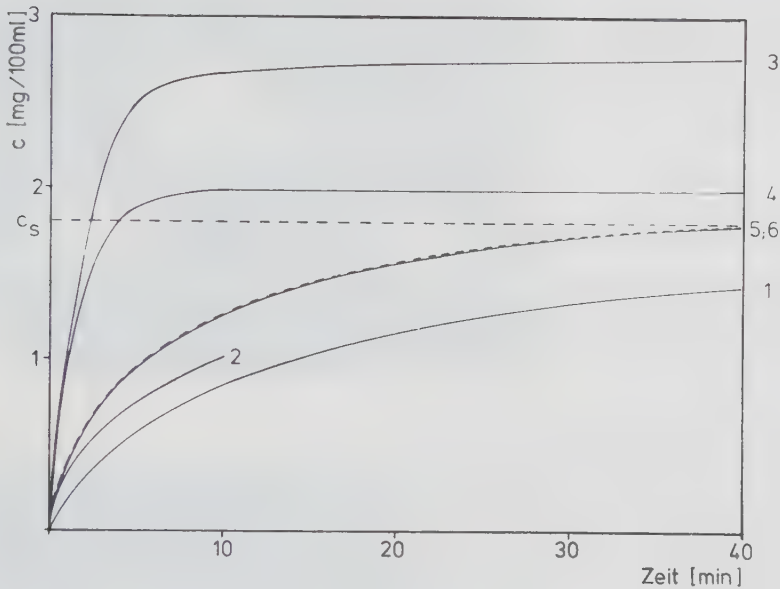


Abb. 20: Auflösung von Kavain-Präparaten mit PD-LH, PMA-H 40 und PVP beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9 in Abhängigkeit von der Lagerungszeit  
( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 c_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

|               |               |
|---------------|---------------|
| 1. mit PD-LH  | 15 Monate alt |
| 2. " "        | 2,5 " "       |
| 3. " PMA-H 40 | 15 " "        |
| 4. " "        | 0,6 " "       |
| 5. " PVP      | 1,5 " "       |
| 6. " "        | 12 " "        |

größeren Teil des Kavain ein Übergang in den amorphen Zustand stattgefunden hat. So werden auch die beobachteten Übersättigungserscheinungen (s.S.38) beim Lösungsvorgang erklärlich, die auf Aufhebung der Kristallgitterkräfte des Arzneistoffs zurückzuführen sind.

#### 4.5.1 Rasterelektronenmikroskopie\*)

Betrachtet man die Einbettungen (Abb. 21 b, 22 b, 24 b) und physikalischen Mischungen (Abb. 21 c, 22 c) des Arzneistoffs mit den Hilfsstoffen im Verhältnis 1 : 9 im Gegensatz zur kristallinen Form des reinen Kavain (Abb. 23), können deutliche Unterschiede festgestellt werden. Die Präparate zeigen durchwegs geringere Mengen von Kristallbruchstücken mit fallender Tendenz in der Reihenfolge: PD-LH (Abb. 21 b), PMA-H 40 (Abb. 22 b), PVP (Abb. 24 b). Bei letzterem sind praktisch kaum noch Kristalle zu erkennen. Die Mischungen in den Abb. 21 c und 22 c zeigen Bruchstücke von Kavainkristallen, die allerdings durch den Verreibungs Vorgang im Schnitt kleiner als die ursprünglichen Formen sind. Durch elektrostatische Aufladung findet auch eine lockere Anlagerung der kleinen Kristalle an die Partikel der Polymeren statt, wie dies im Bild zu erkennen ist (Abb. 21 c, 22 c).

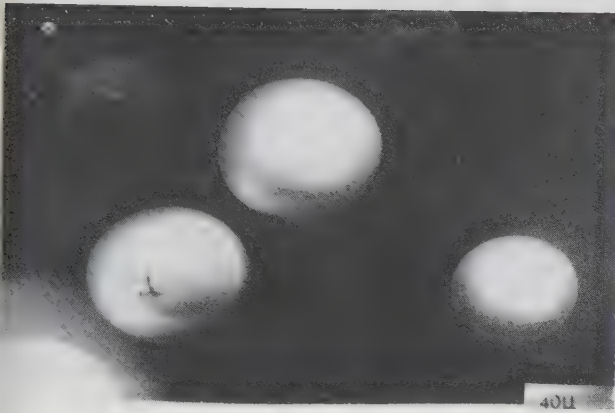
Während des Quellungs Vorgangs bei der Einbettung dringt das gelöste Kavain in das Netzwerk des Trägers ein und verbleibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels in mehr oder weniger großem Ausmaß im Inneren der Trägerpartikel. Ein Teil wird während des Trocknungs Vorgangs wieder an die Oberfläche verdrängt und kristallisiert dort sehr feinkörnig aus, wie am Beispiel der PD-LH-Präparation in Abb. 21 b sehr gut zu sehen ist.

---

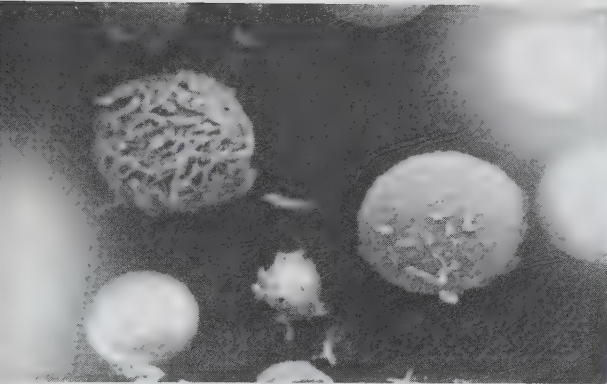
\*) Die Aufnahmen sind jeweils bei gleicher Vergrößerung angefertigt worden, so daß ein direkter Vergleich möglich wird. (Ausnahme: Abb. 24 a-b sind nur halb so stark vergrößert.)

Abb. 21:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Träger PD-LH

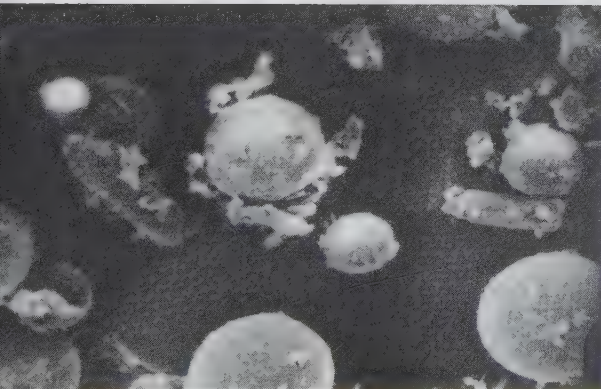


a. PD-LH



b. Präparat

Kavain/PD-LH 1 : 9



c. Mischung

Kavain/PD-LH 1 : 9

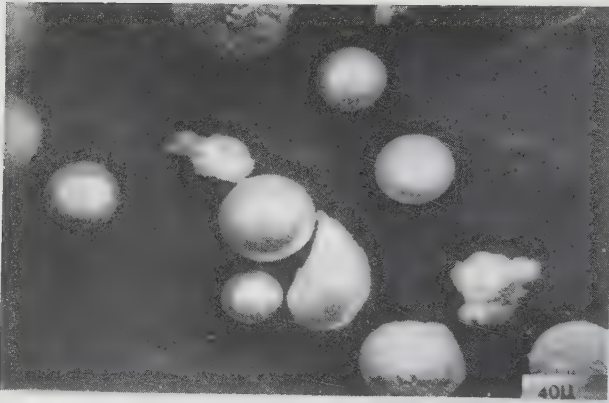
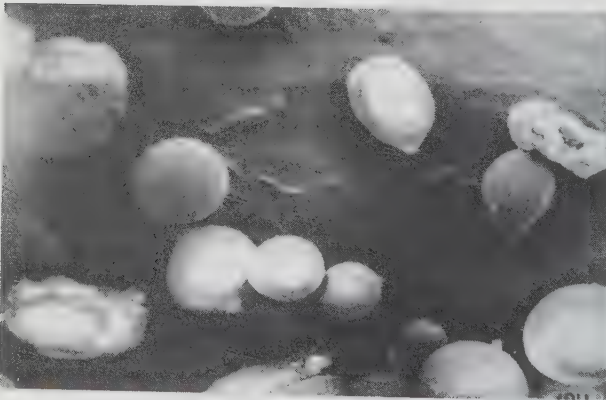
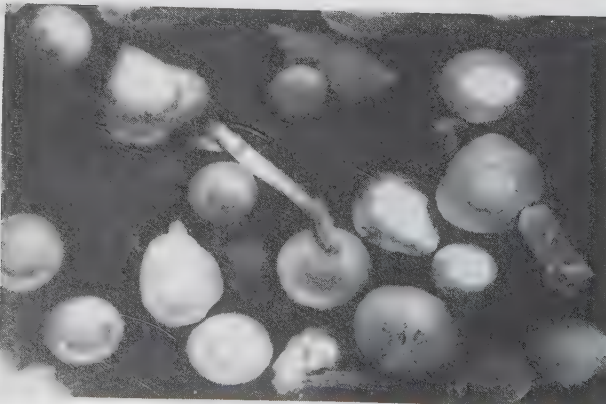


Abb. 22:  
Rasterelektronenmikros-  
kopische Aufnahmen mit  
dem Träger PMA-H 40

a. PMA-H 40



b. Präparat  
Kavain/PMA-H 40 1:9



c. Mischung  
Kavain/PMA-H 40 1:9

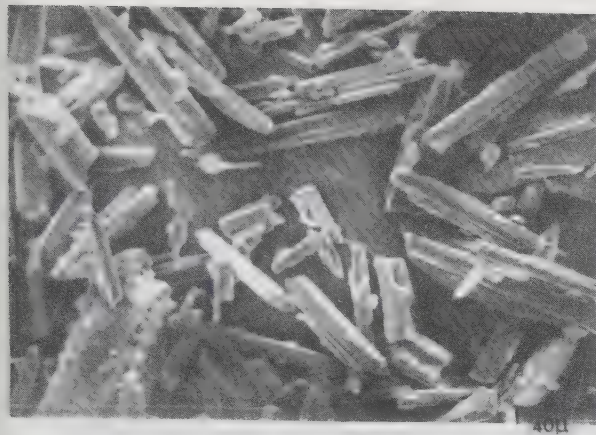


Abb. 23:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Kavain

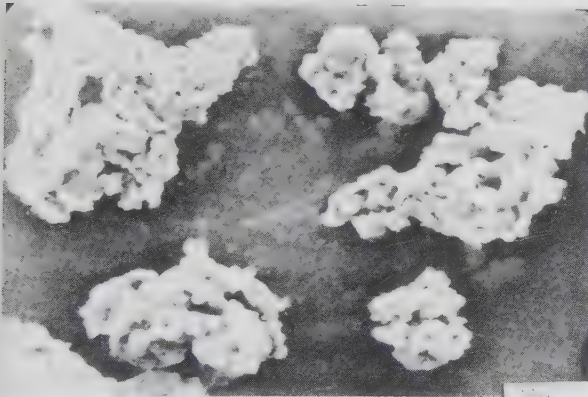
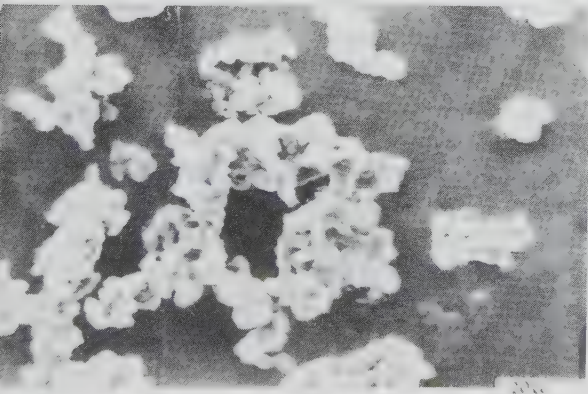


Abb. 24:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Träger PVP

a. PVP



b. Präparat

Kavain/PVP 1:9

Dieser Vorgang bringt durch die Oberflächenvergrößerung sicher einen positiven Effekt in bezug auf die Lösungsgeschwindigkeit mit sich. Eine Erklärung für die Übersättigungen ist damit aber noch nicht gegeben, wie auch über den im Inneren verbleibenden Anteil der Modells substanz nichts weiter ausgesagt werden kann.

#### 4.5.2 Röntgenografische Verfahren

Sichere Aussagen über den kristallinen Zustand von Stoffen lassen sich mit der Röntgentechnik erhalten. Röntgenstrahlen werden an den Gitterpunkten von Kristallen gebeugt und erzeugen durch Interferenzen Beugungsbilder, die der Bragg'schen Gleichung ( 6, 49 ) gehorchen:

$$n\lambda = 2 d \sin \vartheta \quad (\text{Gl.17}) \quad \text{wobei} \quad \begin{array}{ll} n & = \text{Ordnungszahl} \\ \lambda & = \text{Wellenlänge der Strahlung} \\ d & = \text{Netzebenenabstand} \\ \vartheta & = \text{Ein- bzw. Austrittswinkel} \end{array}$$

##### 4.5.2.1 Beugungsdiagramme nach Debye-Scherrer

Nach dem Debye-Scherrer-Verfahren werden die Beugungsbilder der in einer Bleikammer drehbar angeordneten Substanzprobe auf Filmstreifen aufgefangen und durch Entwicklung sichtbar gemacht. In Abb. 25 und 26 sind die Interferenzbilder von Kavainpräparationen mit den Trägern PD-LH und PMA-H 40 im Verhältnis 1 : 9 sowie deren entsprechende physikalische Mischungen zu sehen. Da das Präparat und die Mischung denselben Versuchsbedingungen unterworfen werden, sind die jeweiligen Paare direkt vergleichbar. Alle polymeren Träger zeigen im Gegensatz zu kristallinen Substanzen ein diffuses Streulicht ohne scharfe Interferenzen (105). Kavain selbst

weist ein charakteristisches Beugungsdiagramm von Interferenzringen auf, deren typische Sequenz in allen Proben auftritt, in denen Kavain noch kristallin vorliegt; die Intensität ist dabei vom Mengenanteil der Substanz abhängig. Wie deutlich zu sehen ist, verringert sich die Intensität der Beugungsringe beim Präparat Kavain/PD-LH (Abb. 25 d) gegenüber der Mischung (Abb. 25 c), während die Lage der noch erkennbaren stärksten Hauptinterferenzen unverändert bleibt. Da die Mengenverhältnisse gewahrt bleiben, hat also der kristalline Anteil der Arzneisubstanz abgenommen.

Bei den Untersuchungen mit dem Hilfsstoff PMA-H 40 (Abb. 26) ist die kristalline Menge im Präparat mit Kavain so gering (Abb. 26 d), daß sie mit dieser Methode kaum noch nachgewiesen werden kann. Nach Bestrahlung eines Kavainpräparates mit PVP 1 : 9 fehlen die Interferenzlinien völlig, der Arzneistoff liegt offensichtlich amorph vor.

#### 4.5.2.2 Zählrohrdiffraktometerbestimmungen

Nähere Angaben über den mengenmäßigen Anteil an amorphem Kavain erhält man durch röntgenographische Bestimmungen an Pulvern mit dem Zählrohrdiffraktometerverfahren sowie durch Impulsauszahlungen, welche statistisch ausgewertet werden. Diese Untersuchungen erfolgen an Präparaten und Mischungen von Kavain mit PD-LH in unterschiedlichen Verhältnissen. Die Intensitätsmessung wird an einem ausgewählten Bezugs-Peak bei  $2\Theta = 24,05^\circ$  (s.C, S. 94) aus dem Spektrum der Arzneisubstanz durchgeführt.

Das Präparat Kavain/PD-LH 1 : 9 (Abb.27) weist nur noch ein Drittel an kristalliner Substanz gegenüber der physikalischen Mischung auf. Zwei Drittel des Kavain liegen also in einem ungeordneten, d.h. amorphen Zustand vor (s. dazu auch C, S.95).

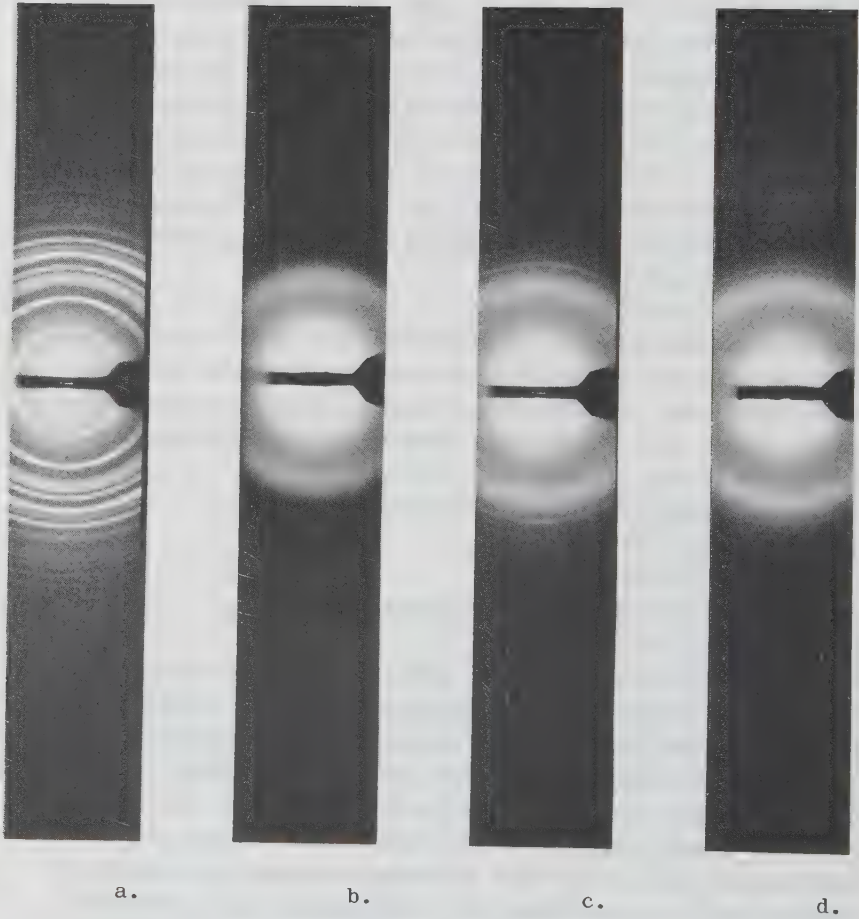


Abb. 25: Röntgenbeugungsaufnahmen nach Debye-Scherrer  
von Kavain mit PD-LH  
a. Kavain  
b. PD-LH  
c. Kavain/PD-LH 1 : 9 Mischung  
d. " 1 : 9 Präparat

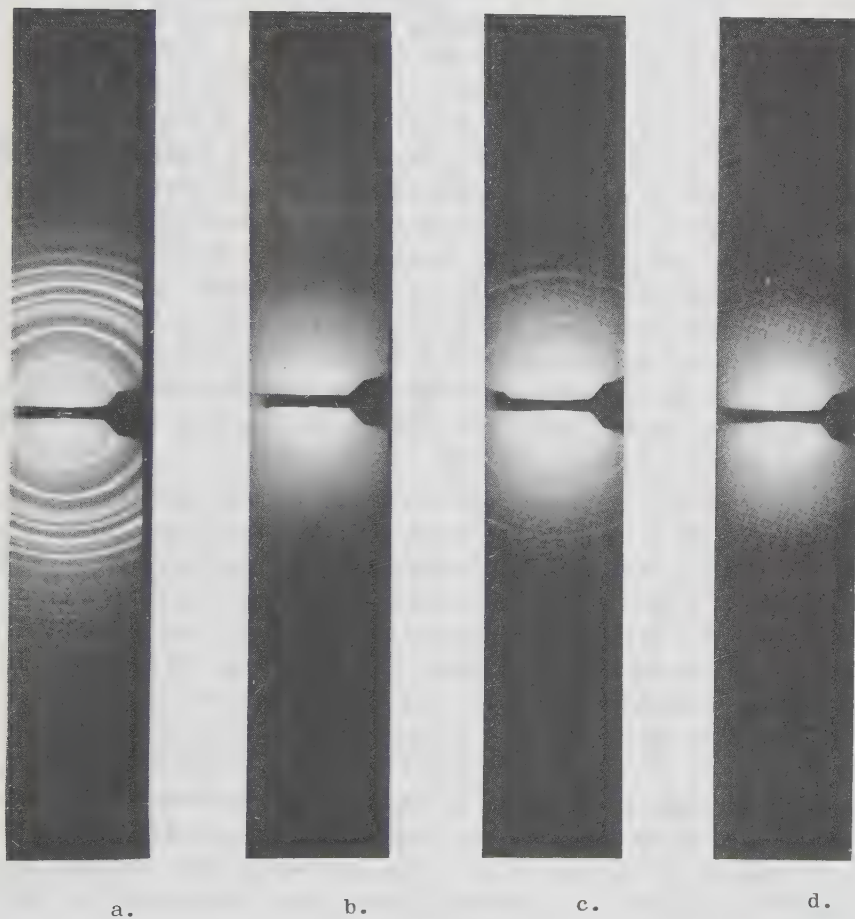


Abb. 26: Röntgenbeugungsaufnahmen nach Debye-Scherrer  
von Kavain mit PMA-H 40

|    |                 |                |
|----|-----------------|----------------|
| a. | Kavain          |                |
| b. | PMA-H 40        |                |
| c. | Kavain/PMA-H 40 | 1 : 9 Mischung |
| d. | "               | 1 : 9 Präparat |

Bei Mischungen von Kavain mit PMA-H 40 im Verhältnis 1 : 99 sind Interferenzen nur noch schwach zu erkennen. Einbettungen dagegen lassen auch mit 10-fach höherer Konzentration an Kavain (Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9) praktisch keine geordneten Strukturen mehr erkennen. Einbettungen in PVP im Verhältnis von 1 : 1 bzw. 1 : 3 bzw. 1 : 6 weisen im Vergleich zu den jeweiligen Mischungen kristallines Kavain mit abnehmender Intensität auf, während ein noch geringerer Kavaingehalt neben dem Untergrund des Polymeren nicht mehr sichtbar wird. Der Einfluß von anderen Trägern unterschiedlicher Struktur (z.B. PVAc, PS, PS porös und PGM) auf die Zustandsform von Kavain ist unterschiedlich. Bei allen physikalischen Mischungen und Einbettungen (Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9) in PS porös und PGM ist der Bezugs-Peak der Modellsubstanz deutlich und unveränderlich nachweisbar. Er verkleinert sich bei Präparaten mit PVAc und ist bei denjenigen mit PS im Vergleich zur Mischung praktisch nicht mehr zu erkennen.

Eine größere statistische Wahrscheinlichkeit der quantitativen Angaben ergibt sich durch vielfache direkte Impulsmessungen, da die Schwankungen von röntgenographischen Bestimmungen groß sind (s.C., S.93). Die statistische Auswertung bestätigt die Ergebnisse der graphischen Darstellung (Abb. 27) und erlaubt es, für die physikalischen Mischungen von Kavain mit PD-LH eine Eichgerade aufzustellen (s.C., Abb. 37). Damit ist es möglich, den kristallinen Gehalt in der Einbettung quantitativ zu bestimmen: z.B. 31,4 % bei der 1:9 Präparation (s.S. 95). Selbst bei vorsichtiger Betrachtung dieser Zahlenwerte kann mit Sicherheit auf einen überwiegend amorphen Anteil des Kavain geschlossen werden, der sich auf die Lösungsgeschwindigkeit entsprechend auswirken muß. Bei der 1:99-Einbettung liegt das Kavain zu 100 % amorph vor.

In wäßrigem Medium tritt durch die rasche Quellung eine Konkurrenzreaktion der Wassermoleküle mit eingeschlossenen Kavainmolekülen auf, die das Kavain in das Lösungsmittel abdrängt. Die Solvation erfolgt dabei schneller, da keine Kristallgitterkräfte überwunden werden müssen (61,82). Dies gilt nur für den amorphen Anteil des eingelagerten Arzneistoffs. Demgegenüber dürfte der gleichzeitige Auflösungsvorgang des noch kristallin vorliegenden Anteils für die Auflösungsgeschwindigkeit von untergeordneter Bedeutung sein.

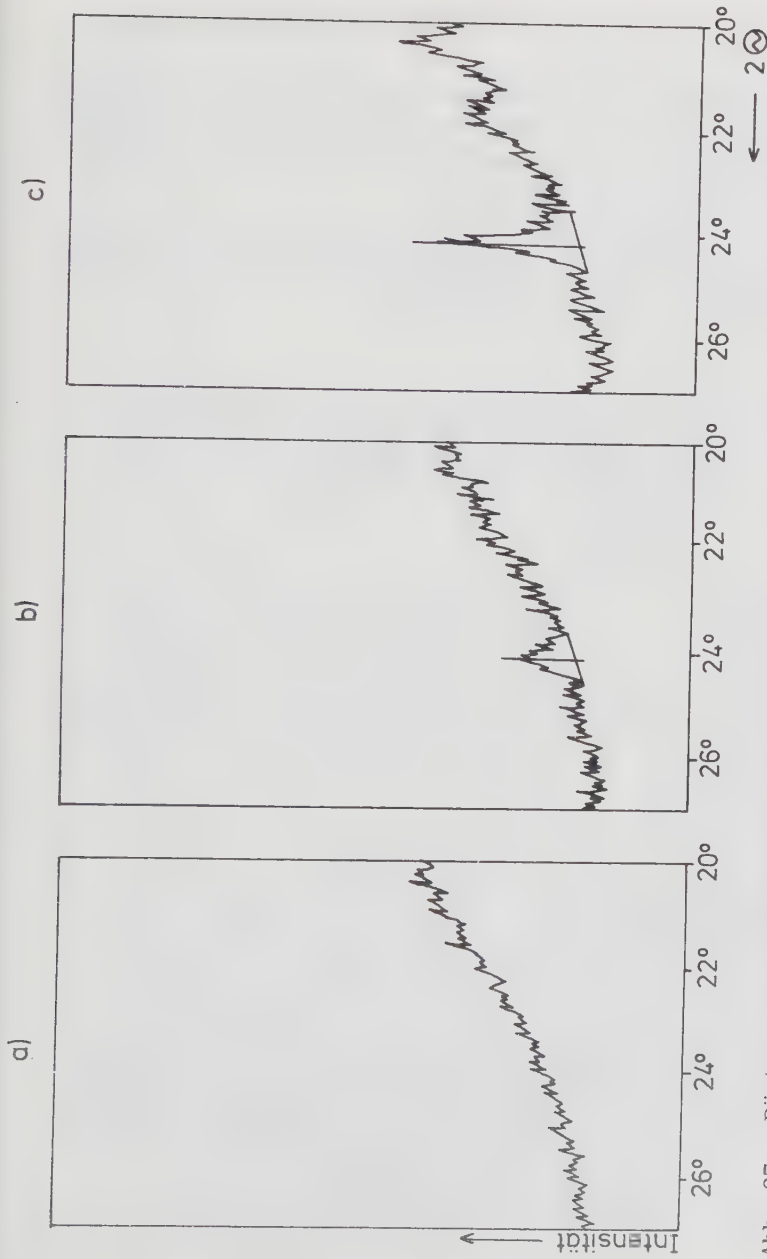


Abb. 27: Röntgenografische Zählrohrdiffraktometeraufnahmen von Kavain/PD-LH-Präparat und -Mischung beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9 (Zeitkonstante 4, Impulsvorwahl  $10^3$ )

- a. PD-LH rein
- b. Kavain/PD-LH 1 : 9 Präparat
- c. " 1 : 9 Mischung

#### 4.5.3 Schmelzverhalten der verschiedenen Zubereitungen

Modifikationsänderungen einer Festsubstanz zeigen sich auch durch die Änderung des Schmelzverhaltens an. Durch grafische Auftragung des Schmelzverlaufs ( 70 ) kann dies besonders gut beobachtet werden (Abb. 28).

In Tab. 14 sind die aufgezeichneten Schmelzintervalle von Einbettungen und Mischungen (Verhältnis 1 : 1) verschiedener Trägerstoffe mit Kavain aufgeführt.

Tab. 14: Schmelzverhalten verschiedener Kavainpräparate und -mischungen mit verschiedenen Trägersubstanzen beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 1

P = Präparat

M = Mischung

| Präparat        | Schmelzintervall<br>(°C) | Schmelz-<br>dauer<br>(s) |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Kavain rein     | 144,7 - 146,4            | 36                       |
| Kavain/PD-LH    |                          |                          |
| M               | 143,5 - 145,0            | 19                       |
| P               | 142,4 - 144,1            | 17                       |
| Kavain/PMA-H 40 |                          |                          |
| M               | 143,1 - 144,8            | 13                       |
| P               | 142,9 - 144,6            | 7                        |
| Kavain/PVP      |                          |                          |
| M               | 142,4 - 144,3            | 13                       |
| P               | 142,4 - 143,4            | 6                        |

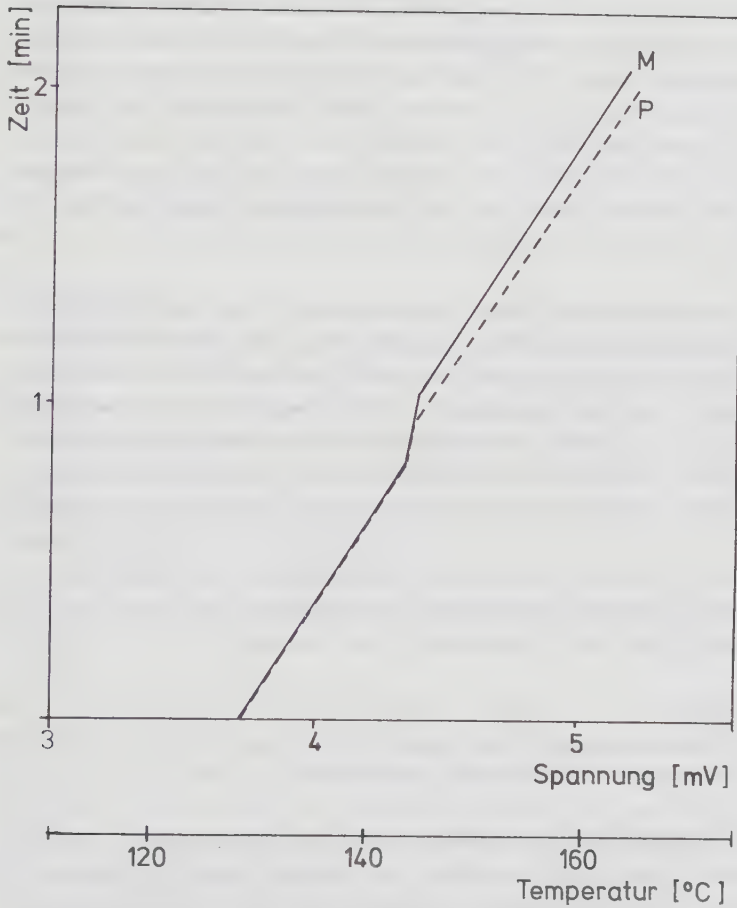


Abb. 28: Schmelzverlauf von Kavain/PMA-H 40-Präparat und -Mischung beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 1

M = Mischung

P = Präparat

Am Beispiel des zeitabhängigen Schmelzverlaufs von Präparaten des Kavains mit PMA-H 40 kann gesehen werden, daß die Zeitdauer für das Schmelzintervall bei der Einbettung deutlich gegenüber der Mischung verkürzt ist (Tab. 13, nähere Auswertung s.C, S. 97). Dieses Schmelzverhalten ist auch mit anderen Trägerstoffen nachweisbar. Hiermit ergibt sich ebenfalls ein Hinweis für amorphe Anteile, da die Zeitdauer auch ein Maß für die Menge an kristalliner Substanz ist, welche in diesem Temperaturintervall schmilzt.

Das Schmelzintervall der Präparationen liegt geringfügig unter demjenigen der Mischungen (Tab. 14). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß auch bei letzterem eine Depression durch den polymeren Anteil gegenüber reinem Kavain auftritt. Die beobachteten Schmelzbereichsdepressionen der Präparate lassen daher nicht erkennen, ob dieser Effekt durch kristalline oder amorphe Einlagerung zustande kommt.

Zubereitungen mit höherem Polymerenanteil und damit auch prozentual höherer amorpher Substanz können mit dieser Methode nicht mehr charakterisiert werden.

#### 4.6 Übertragung der Ergebnisse auf Arzneistoffe verschiedenartiger chemischer Strukturen

Die mit dem Wirkstoff Kavain erhaltenen Ergebnisse lassen sich auf andere Arzneistoffe übertragen. Für die Herstellung der Präparate wird ausschließlich das physiologisch indifferente, vernetzte Polyvinylpyrrolidon herangezogen. Durch das Verfahren der Einbettung zeigt sich bei den untersuchten Arzneistoffen eine ausgezeichnete Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit; sie überschreitet vielfach die bei Kavain erzielten Ergebnisse: Die Beschleunigungsfaktoren reichen von 5,4 (Hexobarbital) bis 53,8 (Phenprocoumon) (Tab. 15). Vergleicht man die Auflösungsgeschwindigkeiten der Reinsubstanzen mit denen der Einbettungen (Abb. 29-31),

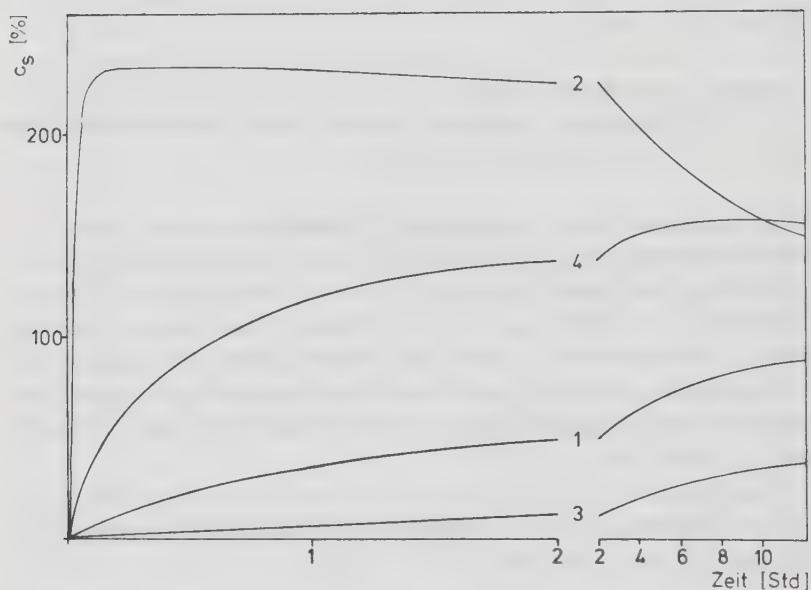
so werden die Unterschiede sehr deutlich. Die bei einigen Präparaten beobachteten hohen Übersättigungen (Tolbutamid, Phenprocoumon, Griseofulvin und Diphenylhydantoin) stellen sich nur sehr langsam wieder auf den Sättigungswert der Reinsubstanz ein.

Eine sehr auffällige Verbesserung zeigt sich bei Tolbutamid (Abb. 29). Hier wird praktisch sofort die gesamte eingesetzte Menge freigegeben.

Sehr rasch aus ihren Präparaten freigegeben werden auch Diphenylhydantoin und die Cumarine, die aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit in pharmazeutischen Produkten Probleme aufwerfen. Bei dem ebenfalls vielfältig untersuchten Griseofulvin ( 12,56,64,85 ) wird zur Verbesserung der Löslichkeit i.a. die mikronisierte Form eingesetzt. Durch die beschriebene Technik wird darüber hinaus noch eine wesentliche Verbesserung erzielt (Abb. 30).

Das viel besser lösliche Hexobarbital wird dagegen am wenigsten beeinflusst (Abb. 31).

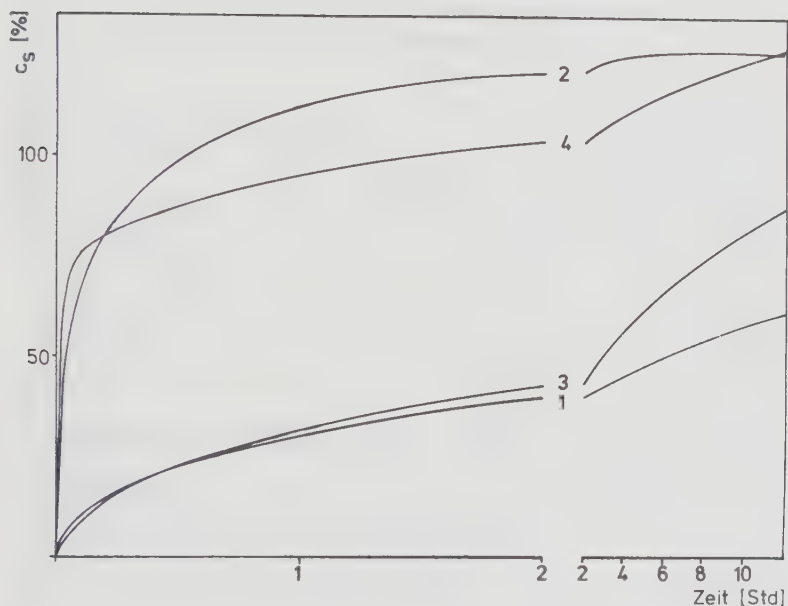
Wie im Falle des Kavain sprechen besonders schwerlösliche Arzneistoffe mit ausgeprägt lipophilem Charakter auf die Methode der Einbettung in vernetzte organische Matrixsubstanzen an, welche sowohl mit Wasser als auch mit Chloroform quellbar sind. Die mit löslichem PVP oft beschriebenen Wechselwirkungen (37,44,66,90,99) treten lediglich bei Ethylbiscoumacetat auf: Nach 96 Stunden kommt es zu einem Sättigungsgleichgewicht (30,45 % sorbiert, 54 mg Sorbens, 3/4-gesättigte Arzneistofflösung, 21,5<sup>0</sup>C).



**Abb. 29:** Auflösung von Tolbutamid und Phenprocoumon sowie der entsprechenden Präparate mit PVP, Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9

( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  
 $2 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}$  \*)

1. Tolbutamid rein \*
2. " /PVP 1 : 9 Präparat \*
3. Phenprocoumon
4. " /PVP 1 : 9 Präparat



**Abb. 30:** Auflösung von Griseofulvin und Diphenylhydantoin sowie der entsprechenden Präparate mit PVP, Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9 ( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $2 c_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}$  \*)

1. Griseofulvin mikronisiert rein
2. " " /PVP 1 : 9 Präparat
3. Diphenylhydantoin rein \*
4. " " /PVP 1 : 9 Präparat \*

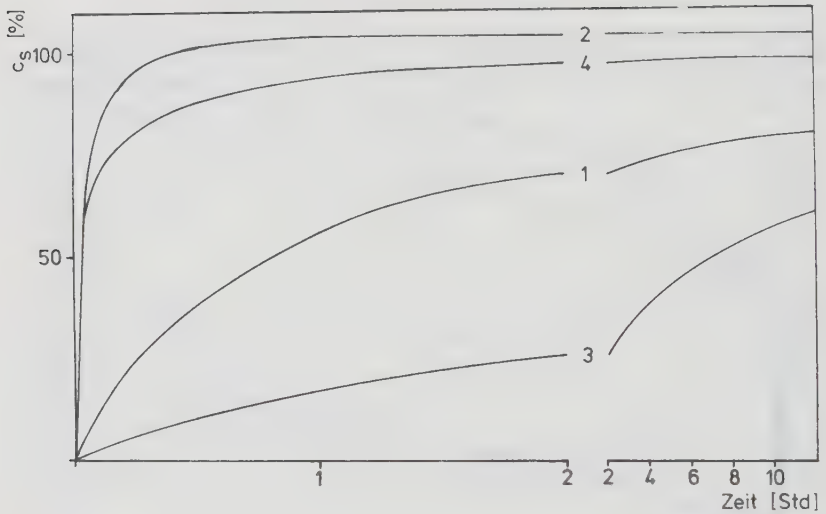


Abb. 31: Auflösung von Hexobarbital und Ethylbiscoumacetat sowie der entsprechenden Präparate mit PVP, Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9 ( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $2 c_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}$  \*)

1. Hexobarbital rein \*
2. " /PVP 1 : 9 Präparat \*
3. Ethylbiscoumacetat rein
4. " /PVP 1 : 9 Präparat

Tab. 15: Experimentelle Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten  $k \cdot c_s$  verschiedener Arzneistoffpräparate mit PVP beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9 ( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $2 c_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}$  \*)

| Arzneistoff         | $k \cdot c_s$<br>(mg/min) | Beschleunigungs-<br>faktor |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| Phenprocoumon       | 0,215                     | 53,8                       |
| Ethylbiscoumacetat  | 2,126                     | 34,9                       |
| Griseofulvin        | 0,270                     | 11,3                       |
| Diphenylhydantoin * | 1,560                     | 33,2                       |
| Tolbutamid *        | 6,781                     | 51,8                       |
| Hexobarbital *      | 13,962                    | 5,4                        |

5. Gesetzmäßigkeiten zur Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe in Anwesenheit organischer Träger

Die in der Einleitung aufgestellte Arbeitshypothese bezüglich der Eigenschaften der Trägermaterialien hat sich bestätigt: Hilfsstoffe, die bei Herstellung entsprechender Präparate nur die Teilchengröße schwerlöslicher Arzneikristalle verringern, erbringen keine bedeutende Erhöhung der Lösungsge-

schwindigkeit. Dagegen wird eine drastische Erhöhung, gelegentlich verbunden mit einer länger anhaltenden Übersättigung der Lösung, nur durch solche Träger ermöglicht, die in hydrophilem (Wasser) sowie in lipophilem (Chloroform) Lösungsmittel begrenzt quellbar sind. Der Arzneistoff, in Chloroform gelöst, dringt in das Netzwerk des Polymeren (3) ein. Nach Verdunstung des Lösungsmittels schlägt sich dieser fein verteilt, z.T. amorph, an der großen inneren Oberfläche des gequollenen Trägers nieder. In Wasser kommt es durch Quellung zu einer Konkurrenzreaktion zwischen dem eingeschlossenen Arzneistoff und den eindringenden Wassermolekülen im Inneren des Netzwerks. Dabei wird der eingebettete Arzneistoff spontan freigegeben. Den besonderen Einfluß der Quellung machen auch Untersuchungen mit vorgequollenen Präparaten deutlich (s.C, S. 83).

Voraussetzung für eine hohe Geschwindigkeit dieses Ablaufs sind zwei Bedingungen:

- a. die reaktiven Zentren des Trägers sollten in Wasser praktisch keine Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff eingehen.
- b. der Arzneistoff sollte weitgehend in amorpher Form im Netzwerk eingebettet sein.

Beide Bedingungen werden unseren Untersuchungen nach von Hydroxypropyldextran (PD-LH), Polymethacrylat (PMA-H 40) und Polyvinylpyrrolidon (PVP) am besten erfüllt. Die günstigsten Eigenschaften kommen dabei dem vernetzten PVP zu:

Die wasserlösliche unvernetzte Variante des PVP wurde neben anderen löslichen Makromolekülen bereits häufig in dieser Richtung eingesetzt (2,7,37,43,64,66,87). Entsprechende physikalisch-chemische Untersuchungen haben dabei erbracht, daß der Arzneistoff molekulardispers im polymeren Hilfsstoff eingelagert sein kann. Die Herstellungsmethoden (Sprühtrocknung (47), Sprüherstarrung (45,73,74), Herstellung fester Dispersionen und Eutectica (11,27,94), Einschlußverbindungen (21-23,96) sind zwar sehr unterschiedlich, führen aber zu

ähnlichen Ergebnissen. Der Nachteil einer Verwendung wasserlöslicher Trägermaterialien sind die vielfach beobachteten Wechselwirkungen, die diese mit Arzneistoffen eingehen können(237,44,66,99,100).

Die Ergebnisse dieser Arbeiten bringen zum Ausdruck, daß durch solche Hilfsstoffe auch eine Verringerung der Verfügbarkeit von Arzneistoffen möglich ist. Für hydrophile, lösliche Trägermaterialien gilt also, daß zwar Punkt b der oben genannten Forderungen erfüllt ist, die Bedingungen für Punkt a aber häufig nicht gegeben sind.

Auch die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit weisen bei einigen der ausgewählten Trägersubstanzen auf Wechselwirkungen mit den Modellarzneistoffen hin (s.S.45 und 69). Im Falle der Polymethacrylate dürften hierfür vor allem hydrophobe Wechselwirkungen (60) verantwortlich sein. Bei niedrigen Trägeranteilen von PMA-H 40 (Präparat 1 : 9) hat dieser Gesichtspunkt allerdings durch die außerordentlich große Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit nur geringe Bedeutung. Die beobachtete Sorptionsneigung von hydroxypropyliertem Dextran (PD-LH) ist unerheblich. PVP verhält sich mit einer Ausnahme (s.S. 69) völlig indifferent.

Die genannten drei Trägermaterialien vermögen die kristalline Modellsubstanz in der Reihenfolge PD-LH, PMA-H 40, PVP mit steigenden amorphen Anteilen einzulagern. Die dadurch auftretende Überschreitung der Sättigungslöslichkeit wird über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten. Diese übersteigen die Sättigungskonzentration bis um das 3,5-fache (Kavain/PVP 1 : 99).

Solche Übersättigungserscheinungen sind auch bei Einsatz von anderen löslichen und unlöslichen Trägerstoffen (z.B. Polyäthylenglykol (12), Harnstoff (27), poröse und kolloidale Kieselsäure (84-86)) beobachtet worden. Die Bedeutung der Übersättigung für die Arzneiformung hängt entscheidend von

der Zeitdauer der Übersättigung ab. Bei den genannten organischen unlöslichen Trägersubstanzen könnten sich diese in-vitro-Befunde auch in vivo auf die Resorptionsgeschwindigkeit bzw. Bioverfügbarkeit auswirken ( 61,82 ).

## 6. Konsequenzen für die Entwicklung von Arzneiformen

Aus den Untersuchungsergebnissen lassen sich wichtige Schlußfolgerungen für die Entwicklung fester, peroraler Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, ableiten; diese betreffen

- a. die hervorragende Eignung des vernetzten Polyvinylpyrrolidons als Trägersubstanz für eine große Anzahl verschiedenartiger schwerlöslicher Arzneistoffe:

Wie das wasserlösliche PVP verhält sich auch das vernetzte unlösliche Polymere physiologisch indifferent (25). Es läßt sich technologisch gut verarbeiten; als Hilfsstoff (Sprengmittel) wird es bereits für die Herstellung von Tabletten herangezogen. Auf Grund der erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten ist über die untersuchten Wirkstoffe hinaus bei einer noch größeren Anzahl von "Problemdrogen" damit zu rechnen, daß Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit durch das vernetzte PVP erhöht werden können.

- b. die Möglichkeit, durch Lösungsverbesserung die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erhöhen:

Bei gleichbleibender Wirksamkeit kann die Wirkstoffmenge reduziert werden: durch die herabgesetzte Dosis lassen sich unvorhersehbare Überdosierungen vermeiden; die Arzneimittelsicherheit läßt sich dadurch erhöhen.

c. die einfache Präparationsmethodik:

Gegenüber den apparativ aufwendigen Einbettungsverfahren (z.B. Methode der Sprüheinbettung) ist die beschriebene Präparation ohne Schwierigkeit im kleinen wie im großen Maßstab durchführbar. Auch bei diesem Verfahren gelten unseren Untersuchungen nach gleiche Gesetzmäßigkeiten für die Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit.

## C. EXPERIMENTELLER TEIL

### 1. Verhalten der Trägerstoffe

#### 1.1 Quellungsverhalten

##### 1.1.1 Quellfähigkeit in Wasser und Chloroform

#### Gerät:

Glasfritte G 2; der Ablauf ist über ein Schlauchstück mit Klemme an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

#### Methode:

Die Substanzen ( $1 \pm 0,001$  g) werden ohne Vorbehandlung\*) in die trockene Glasnutsche eingefüllt und bei geschlossener Schlauchklemme mit 30 ml destilliertem Wasser bzw. Chloroform versetzt. Nach 6-stündiger Quellung unter Verschuß wird das Lösungsmittel zuerst langsam abgezogen, dann 1 min (Wasser) bzw. 10 s (Chloroform) scharf abgenutscht.

Stark hydrophile Polymere wie PD und PAA haben unter Normalbedingungen soviel Feuchtigkeit angelagert, daß nach der Behandlung mit Chloroform das Gewicht der Probe unter die Ausgangsmenge von 1 g sinkt.

##### 1.1.2 Bestimmung der Quellungswärme

#### Geräte:

Dewargefaß 200 ml, schmal, mit Kupferrührstab, BECKMANN-Thermometer und Thermometer mit  $1/100^{\circ}\text{C}$  Einteilung. Zur Substanzaufnahme sehr dünnwandige, mundgeblasene Glaskolben, 3 cm Durchmesser, 15 cm langer Hals mit eingeführtem Glasstab.

#### Methode:

Die Substanzen (PVP, PD-LH und PMA-H 40; 48 h lang über Phosphorpentoxid getrocknet) werden in die über Phosphorpentoxid

---

\*) PGM wird 10 h lang bei  $40^{\circ}\text{C}$  und 20 Torr getrocknet, in  $\text{CHCl}_3$  ausgequollen und demselben Trocknungsvorgang nochmals<sup>3</sup> unterworfen.

aufbewahrten Glaskolben genau eingewogen, fest verschlossen und einen Tag lang mit allen Geräten und der Quellflüssigkeit Wasser vortemperierte. (Klimaraum,  $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ )

Nach Füllung des Dewargefäßes mit 100,00 g Wasser und Einbringen des Kolbens mit eingeführtem Glasstab, Messung der Vorperiode unter zehnmaligem Rühren pro Minute mit der Kupferschleife 10 min lang. Bei weiterem konstantem Umrühren wird das Probengefäß mit dem Glasstab zertrümmert und die Haupt- und Nachperiode bis zum konstanten Temperaturgang verfolgt. Mittelwerte aus 3 Messungen der Proben bzw. 2 Messungen von KCl p.A.

#### Auswertung:

Aus den Temperatur-Zeit-Diagrammen werden die  $\Delta t$ -Werte nach der Methode der Flächenmittlung bestimmt (s. Abb. 32 am Beispiel von PD-LH) und die Quellungswärme ermittelt (Tab.16). Diese wird nach Gl.18 bestimmt, wobei der Term  $m_S \cdot c_S$  unberücksichtigt bleibt.

#### Lösungswärme:

$$Q = (C_k + m_L \cdot c_L + m_S \cdot c_S) \cdot \frac{\Delta t}{m_S} \quad (\text{cal/g}) \quad (\text{Gl.18})$$

$Q$  = Lösungswärme (cal/g)

$C_k$  = Wasserwert des Kalorimeters (cal)

$m_L$  = Gewicht des Lösungsmittels (g)

$c_L$  = spezifische Wärme des Lösungsmittels (cal/g · grad)

$m_S$  = Gewicht der Substanz (g)

$c_S$  = spezifische Wärme der Substanz (cal/g · grad)

$\Delta t$  = gemessene Temperaturdifferenz (grad)

$$\begin{aligned} &\text{Wasserwert des Kalorimeters mit 100,00 g H}_2\text{O } (C_k + m_L \cdot c_L) \\ &= 122,43 \text{ cal}/^{\circ}\text{C} \end{aligned}$$

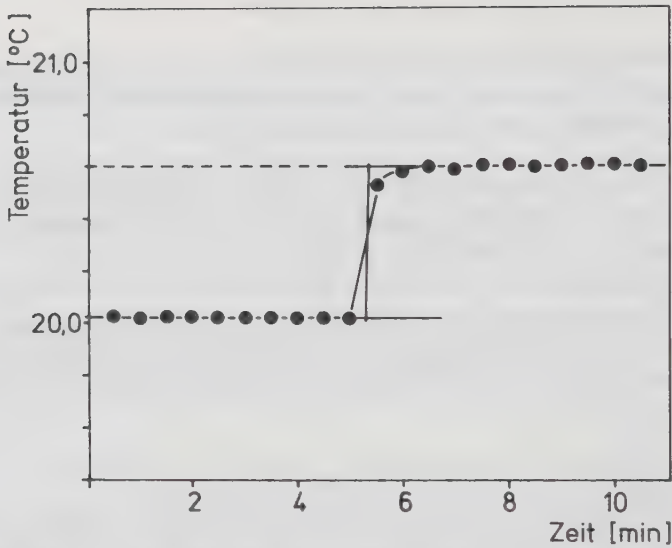


Abb. 32: Temperatur / Zeit-Kurve des Quellvorgangs von PD-LH in Wasser  
(Ausgangstemperatur: 20,02°C, Einwaage: 3,375 g,  $\Delta t$ : 0,58°C)

Tab. 16: Bestimmung der Quellungswärmen der Träger:  
PVP, PD-LH, PMA-H 40

| Substanz | Menge<br>(g) | Temperatur-<br>differenz $\Delta t$<br>(°C) | Quellungswärme<br>(cal/g) |            |
|----------|--------------|---------------------------------------------|---------------------------|------------|
|          |              |                                             | Einzelwerte               | Mittelwert |
| PVP      | 0,6580       | 0,24                                        | 44,7                      | 40,9       |
|          | 1,0011       | 0,32                                        | 39,1                      |            |
|          | 0,6933       | 0,22                                        | 38,9                      |            |
| PD-LH    | 0,9418       | 0,17                                        | 22,1                      | 21,4       |
|          | 2,5600       | 0,44                                        | 21,0                      |            |
|          | 3,3750       | 0,58                                        | 21,0                      |            |
| PMA-H 40 | 1,2578       | 0,14                                        | 13,1                      | 13,9       |
|          | 1,4238       | 0,15                                        | 12,9                      |            |
|          | 0,7783       | 0,10                                        | 15,7                      |            |

## 1.2 Sorptionsverhalten

### 1.2.1 Sättigungssorption

3/4 gesättigte Lösungen ( $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  (Phenprocoumon, Ethylbiscoumacetat und Griseofulvin) bzw. in 100 ml 0,1 N HCl (Tolbutamid, Diphenylhydantoin und Hexobarbital) werden mit je 54 mg PVP (= Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9) versetzt und bei  $21,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$  48 h ggf. 96 h lang geschüttelt. Nach Filtration (Filterspritze, Whatman Glasfaserfilter GF/C 2,5 cm) UV-spektralphotometrische Bestimmung des freien Arzneistoffanteils (PMQ 3, ZEISS, Oberkochen).

### 1.2.2 Zeitlicher Verlauf

Entsprechend der Methode zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeiten (s.S. 85 und Abb. 34) wird der zeitliche Verlauf der Sorptionen unter Verwendung einer 3/4 gesättigten Kavainlösung (= 1,35 mg/100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) nach Einsatz der unbehandelten Hilfsstoffe bestimmt.

## 2. Präparate

### 2.1 Herstellung

In einer Abdampfschale (100 ml) wird der Arzneistoff in  $\text{CHCl}_3$  gelöst\*) und der Hilfsstoff\*\*) zugesetzt (5 ml Lösungsmittel/g Hilfsstoff\*\*\*). Nach ca. 10 min Quellung Abdampfen des Lösungsmittels unter Rühren (Heizpilz  $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , Blattrührer aus V2A Stahl, 1,2 cm · 5 cm, abgeschliffene Kanten, 55 UPM); Standard-Trocknung:  $45^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$  über Nacht im Vakuum-Trockenschrank, 20 Torr. Die Präparate werden anschließend leicht verrieben und durch Sieb 5 DAB 7 gesiebt.

---

\*) Bei Diphenylhydantoin wird aus Löslichkeitsgründen Aceton verwendet.

\*\*) PGM wird wegen seines Wassergehalts 10 h lang bei  $40^{\circ}\text{C}$  und 20 Torr getrocknet, in  $\text{CHCl}_3$  gequollen und demselben Trocknungsvorgang nochmals unterworfen.

\*\*\*) Wegen der hohen Quellfähigkeit werden bei PGM und PS die doppelten Mengen an  $\text{CHCl}_3$  verwendet.

## 2.2 Einfluß von Lösungsmittelresten

Kontrollwägungen bei der Herstellung der Präparate weisen darauf hin, daß geringe Lösungsmittelreste, insbesondere Chloroform aus dem Herstellungsprozeß, aber zum Teil auch Wasser wegen der Hygroskopizität in den Präparaten enthalten sein können. Die nachfolgenden Untersuchungen befassen sich mit deren Einfluß:

### a. Spezielle Trocknung der Präparate

Tab. 17 zeigt eine Aufstellung einiger Proben verschiedenen Alters, die Trocknungen im Hochvakuum bei  $10^{-4}$  Torr und  $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$  5 h lang ausgesetzt waren. Der Trocknungsverlust setzt sich aus Wasser und Chloroform zusammen.

Tab. 17: Veränderung der Lösungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit des Alters und des Trocknungsverlusts

| Präparat     | Alter<br>(Monate) | Trocknungs-<br>verlust<br>(%) | Abweichung von der<br>Auflösungsgeschwin-<br>digkeitskonstanten<br>(%) |
|--------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Kavain/PD-LH |                   |                               |                                                                        |
| 1 : 99       | 0                 | - 4,56                        | + 34                                                                   |
| 1 : 99       | 6                 | - 1,88                        | + 19                                                                   |
| 1 : 9        | 9                 | - 0,68                        | - 10                                                                   |

Bei PD-LH in der 1 : 99 Präparation erhöht sich die Lösungsgeschwindigkeit durch Trocknung deutlich, der Effekt kommt bei dem frisch hergestellten Präparat (+ 34%) besonders stark zum Ausdruck. Bei der Probe 1 : 9 ist die Abweichung geringer (-10%). Die Lösungsgeschwindigkeiten standard- und

hochvakuumgetrockneter Proben sind bei gleicher Einwaage bestimmt. Dies bedingt allerdings eine gewisse Erhöhung der Konstanten von stärker getrockneten Präparaten.

Insgesamt zeigt sich, daß geringe Mengen von zurückgehaltenem Chloroform oder auch Wasser sich in Bezug auf die Lösungsgeschwindigkeit eher negativ als positiv auswirken. Es ist daher auszuschließen, daß hohe Freigabegeschwindigkeiten oder Übersättigungen auf Restbestände von Chloroform oder Wasser im Trägermaterial zurückzuführen sind.

Ein weiterer Versuch in dieser Richtung bestätigt dieses Ergebnis:

#### b. Einwirkung von Lösungsmitteln auf die Präparate vor der Freigabe

In zwei geschlossenen Exsikkatoren werden je 600 mg eines im Hochvakuum getrockneten Präparates Kavain mit PD-LH 1 : 99 bei Zimmertemperatur ( $22^{\circ}\text{C}$ ) eine Woche lang einer gesättigten Wasser- bzw. Chloroform-Atmosphäre ausgesetzt; Gewichtszunahme an Wasser = 57,2 %, an Chloroform = 183,2 %. Die so behandelten Proben werden anschließend einem Lösungsgeschwindigkeitstest bei  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  in Durchflußzellen unter üblichen Bedingungen unterzogen.

Hierbei zeigt sich (Abb. 33), daß das  $\text{CHCl}_3$ -gesättigte Präparat verglichen mit der Lösungsgeschwindigkeit des Standardpräparats eine um den Faktor 10, das  $\text{H}_2\text{O}$ -gesättigte eine um den Faktor 3 verminderte Lösungsgeschwindigkeit aufweist.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß enthaltene Lösungsmittelreste zu einer Vorquellung und damit Verlangsamung der Auflösegeschwindigkeiten führen. Möglicherweise wird dadurch auch das Verhältnis an amorpher : kristalliner Substanz beeinflusst.

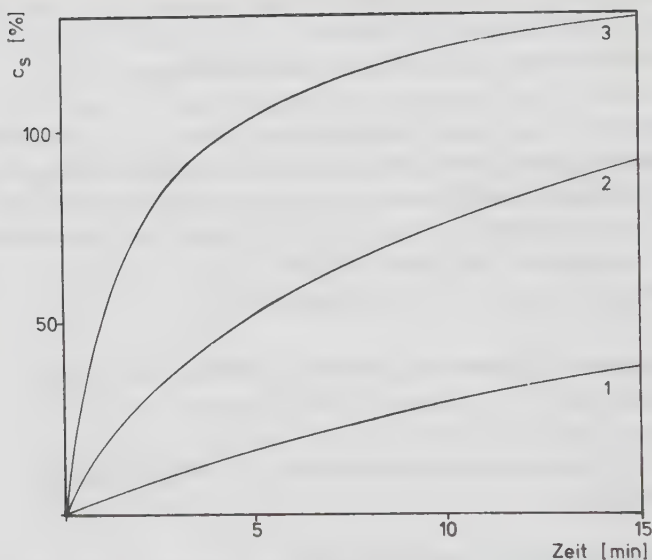


Abb. 33: Auflösung von Kavain/PD-LH-Präparaten mit unterschiedlicher Vorbehandlung beim Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 99  
( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , Durchflußzellen, Ausgangsmenge:  $3,3 \text{ c}_s/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ )

1. in Chloroform vorgequollen
2. " Wasser "
3. Standardpräparat

### 3. Untersuchung des Lösungsverhaltens

#### 3.1 Sättigungslöslichkeit

Die Konzentrationen der gesättigten Lösungen (in  $\text{H}_2\text{O}$  bzw.  $0,1 \text{ N HCl}^*$ ) werden nach Filtration (Filterspritze, Whatman

\*) Bei Diphenylhydantoin, Tolbutamid und Hexobarbital zur Zurückdrängung der Dissoziation

Glasfaserfilter GF/C, 2,5 cm) UV-spektralphotometrisch (PMQ 3, ZEISS/Oberkochen) bestimmt; Wiederholung der Messungen bis zum Erreichen eines konstanten Wertes. (Tab. 18)

Tab. 18: UV-spektralphotometrische Konzentrationsbestimmungen der verschiedenen Arzneistoffe

| Arzneistoff       | Wellenlänge<br>( $\mu\text{m}$ ) | $\epsilon$ 1 %<br>1 cm |
|-------------------|----------------------------------|------------------------|
| Kavain            | 246*                             | 1265,0                 |
| Phenprocoumon     | 309*                             | 476,9                  |
| Ethylbiscumacetat | 276*                             | 460,6                  |
| Griseofulvin      | 294*                             | 667,0                  |
| Diphenylhydantoin | 240                              | 84,0                   |
| Tolbutamid        | 230*                             | 477,8                  |
| Hexobarbital      | 260                              | 13,6                   |

\* =  $\lambda_{\text{max}}$

### 3.2 Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit

#### a. mit Durchflußzellen

Gerät: s. Abb. 34

Durchflußzellen (DESAGA, Heidelberg); die Zelle ist nach beiden Seiten durch eine Glasfritte G 1 abgeschlossen. Vor der oberen Fritte wird ein Zellulose-Fließfilter mit einem Gummiring befestigt.

Schlauchmaterial:\*)

In der Schlauchpumpe Viton<sup>®</sup> (Fa. PAMPUS, Willich-Schiefbahn), 2,5 mm innerer Durchmesser, ansonsten Teflon<sup>®</sup>, 2,0 mm innerer Durchmesser, Verbindungsstücke zu den Glasgefäßen aus Silicon.

\*) Viton<sup>®</sup> (Fluorelastomere) bzw. Teflon<sup>®</sup> empfehlen sich wegen sehr geringer bzw. nicht nachweisbarer Sorption.

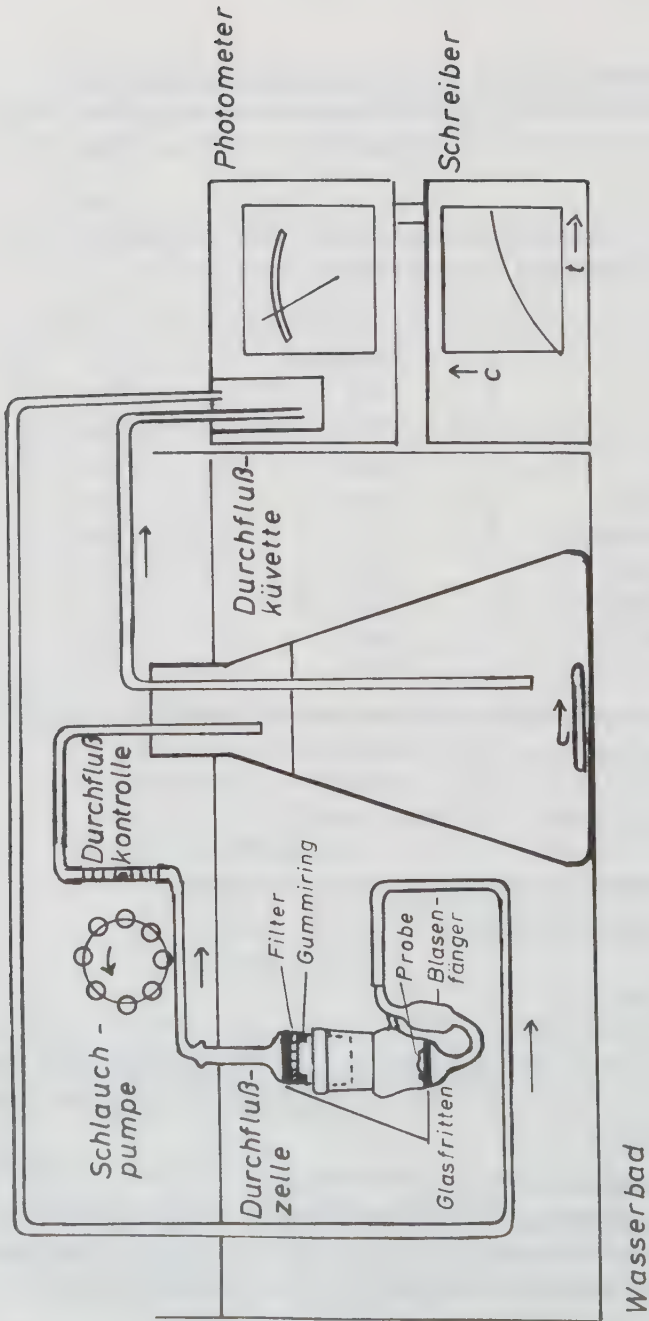


Abb. 34: Modell zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit mit Durchflußzellen

Durchflußgeschwindigkeit:

ca. 12 ml pro min\*), kontrolliert mit einem Durchflußmesser.

Temperierung:

Einhängethermostat im Wasserbad,  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  genau

Eingesetzte Mengen:

3,3 c<sub>s</sub> bei Kavain bzw. 2 c<sub>s</sub> bei den weiteren Arzneistoffen sowie bei allen Präparaten.

Lösungsmittel:

100 ml H<sub>2</sub>O bzw. 0,1 N HCl (Diphenylhydantoin, Tolbutamid und Hexobarbital)

Messung:

Kontinuierlich im Durchfluß, Spektralphotometer PMQ 3 (ZEISS/Oberkochen) mit Schreiber (Servogor S, METRAWATT, Nürnberg) 0,5 cm Quarzdurchflußküvetten, analytische Wellenlängen s.Tab.18'.

Durchführung:

Nach Einbringen der Substanz in die Durchflußzelle schnelles Ansaugen des Lösungsmittels, Umdrehen der Zelle zur Entfernung von Luftblasen und Anschließen an den Pumpkreislauf; ständige Kontrolle des Durchflusses während der Messung.

Vorteile der Methode:

Es wird weitgehend eine gleichmäßige Benetzung hydrophober Pulver erreicht, an Glaswänden treten keine Kriecheffekte auf. Auch mit spezifisch schweren Präparaten (z.B. Aufzügen auf Glas) entstehen keine Probleme; damit ist gute Vergleichbarkeit gegeben (16,51,54,88,89,98).

---

\*) Auch bei gleicher Stellung des Durchflußmessers ergeben sich in Abhängigkeit von der Temperatur gewisse Abweichungen:

|                   |               |                                |
|-------------------|---------------|--------------------------------|
| 15 <sup>0</sup> C | = 10,0 ml/min |                                |
| 25 <sup>0</sup> C | = 11,8 ml/min |                                |
| 30 <sup>0</sup> C | = 12,4 ml/min | jeweils $\pm 0,1$ ml/min genau |
| 37 <sup>0</sup> C | = 13,2 ml/min |                                |

b. mit Rührmethode

Gerät: s. Abb. 35

Doppelwandiges temperierbares Glasgefäß (200 ml) mit Zu- und Ablauf, Glasfritte G 2, 20 mm Durchmesser und Magnetrührer. Die weiteren Bedingungen sowie Durchführung siehe bei a.

Vorteil der Methode:

Übersättigungseffekte werden besser erkannt, da keine Verdünnung vor der spektralphotometrischen Messung wie unter a, stattfindet. Bei hohem Trägeranteil setzt sich die Fritte allerdings rasch zu.

4. Randwinkelmessungen

Gerät:

Kontaktwinkelmeßgerät von LORENTZEN & WETTRES MASKINAFÄR, Stockholm, mit Kanüle Nr. 18, 4,5 mm lang, gerade abgesägt und abgeschliffen.

Substanzen:

Kavain-Preßlinge (0,05 g, 7 mm Durchmesser) ohne Hilfsstoffe mit einer BETEMA Handpresse unter gleichen Bedingungen hergestellt. Festigkeit:  $1,4 \text{ kg} \pm 0,2 \text{ kg}$  Belastung mit ERWEKA Bruchfestigkeitstester Typ TBT; die Preßlinge sind mit der Lupe nach einwandfreien Oberflächen aussortiert und über Silicagel aufbewahrt.

Meßmethode:

Eintemperierung aller Gerätschaften und Substanzen bei den Meßtemperaturen von 5,5, 22 und  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  mindestens 12 Stunden lang. Die Preßlinge werden vor der Bestimmung mit einem weichen Pinsel von allen lockeren Partikeln befreit; Bestimmung der Höhe und des Durchmessers der einzelnen Wassertropfen sofort nach dem Aufbringen. Mittelwert an einer Tablettenoberfläche aus ca. 6 Ablesungen, die sich nach einer vollen Umdrehung der Tablette um die eigene Achse ergeben; bei jeder Temperatur zwischen 10 und 16 Messungen.

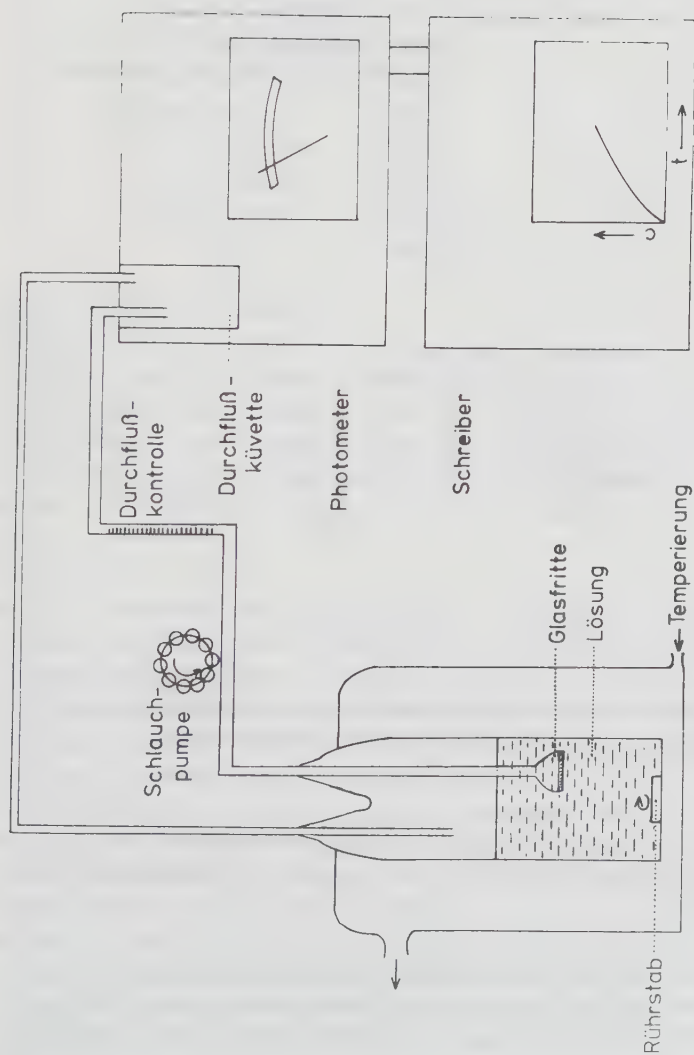
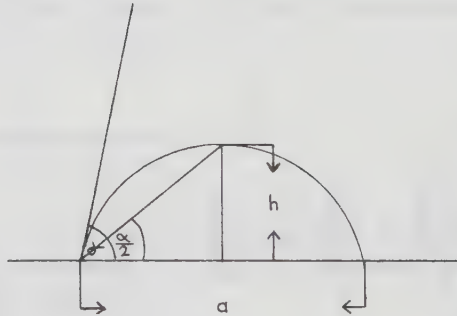


Abb. 35: Modell zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit mit Magnetrührer

Auswertung:

Die Berechnung des Randwinkels (53) richtet sich nach der Formel:

$$\tan \frac{\vartheta}{2} = \frac{2 h}{a} \quad \text{wobei} \quad \begin{array}{l} \vartheta = \text{Randwinkel} \\ h = \text{Höhe des Tropfens} \\ a = \text{Durchmesser des Tropfens} \end{array}$$



## 5. Untersuchungen zur Zustandsform von Kavain

### 5.1 Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop

Gerät:

Präparationsanlage EPA100, Fa.LEYBOLD-HERAEUS, Köln;  
Rasterelektronenmikroskop Stereoscan 600, Fa.CAMBRIDGE SCI.  
INSTR. Ltd.

Behandlung der Präparate nach üblichem Verfahren:

Nach Trocknung und Belegung mit Leitsilber werden die Proben zuerst mit Kohle, dann mit Gold bedampft und schließlich unter Vakuum ( $10^{-5}$  Torr) abgerastert; Herstellung von 80 bis 1600-fachen fotografischen Vergrößerungen der Rasteraufnahmen.

## 5.2 Röntgenbeugungsuntersuchungen

### 5.2.1 Beugungsbilder nach dem Debye-Scherrer-Verfahren

|           |                |                                |
|-----------|----------------|--------------------------------|
| Meßgerät: | Röntgenapparat | PHILIPS (C.H.Müller) Mikro 111 |
|           | Kammerradius   | 57,3 mm                        |
|           | Röhrenspannung | 30 kV                          |
|           | Röhrenstrom    | 18 mA                          |
|           | Anode          | Cu                             |
|           | Filter         | Ni                             |
|           | Röntgenfilm    | Osray T 4                      |
|           | Entwickler     | Adox Adefo                     |
|           | Fixiersalz     | Standard                       |

#### Vorbereitung der Proben:

Die nach der Präparation über Silicagel trocken gehaltenen Proben werden vor Gebrauch nochmals gut gemischt und in Markröhrchen aus Lindemannglas mit innerem Durchmesser von 0,5 mm eingebracht. Der Feinheitsgrad der Proben ist durch die Partikelgröße der polymeren Hilfsstoffe festgelegt. Die Röhrchen werden nach der Füllung zugeschmolzen.

#### Meßmethode:

Cu K  $\alpha$  -Bestrahlung, Ausblendung des Primärstrahls mit einem 2 mm breiten Bleischirm. Für jeden polymeren Träger wird die Bestrahlungsdauer optimiert: Behandlung je nach Richtung mit schwacher oder starker Strahlung der Röhre zwischen 3 und 26 Stunden. Da keine Kristallgitterabstände bestimmt, sondern Vergleiche halbquantitativer Art zwischen Präparationen und physikalischen Mischungen von Wirk- und Hilfsstoffen erfolgen, werden die beiden jeweiligen Proben völlig gleichartig behandelt. Deshalb Bestrahlung des Präparats und der entsprechenden Mischung gleicher Zusammensetzung in gegenüberliegenden Kammern; Verwendung identischen Filmmaterials und identischer Entwicklungsbedingungen.

Die Intensitäten der Interferenzringe können nach diesem Verfahren direkt miteinander verglichen werden und geben Aufschluß über die Mengenverhältnisse von kristalliner zu nichtkristalliner Substanzen.

### 5.2.2 Messungen mit dem Zählrohrdiffraktometer

Die quantitativen röntgenografischen Bestimmungen des kristallinen Anteils verschiedener Präparationen und Mischungen von Kavain mit Trägersubstanzen werden am Diffraktometer mit Cu K  $\alpha$  -Strahlung durchgeführt.

|           |                |                                      |
|-----------|----------------|--------------------------------------|
| Meßgerät: | Röntgenapparat | PHILIPS (C.H.Müller) Mikro 111       |
|           | Timer          | PW 4261                              |
|           | Scaler         | PW 4231                              |
|           | Ratemeter      | PW 1362                              |
|           | Goniometer     | PW 1361                              |
|           | Zeitkonstante  | i.a. 2, 4                            |
|           | Impulsvorwahl  | i.a. $1 \cdot 10^3$ , $1 \cdot 10^2$ |
|           | Papiervorschub | 1 cm/min                             |
|           | Röhrenspannung | 30 kV                                |
|           | Röhrenstrom    | 18 mA                                |
|           | Anode          | Cu                                   |
|           | Filter         | Ni                                   |
|           | Blenden        | verschiedene                         |

#### Vorbereitung der Proben:

Nach standardisiertem Verfahren werden die Proben in Aluminiumprobenhalter (Vertiefung:  $20 \cdot 10 \cdot 2$  mm) eingefüllt und mit einer Stahlplatte ( $65 \cdot 35$  mm) mit rundgeschliffenen Kanten glatt abgestrichen. Die Probenfüllung wird bei dem vorliegenden organischen Material größer als bei anorganischem gewählt, da es dem Röntgenstrahl theoretisch eine unendlich tiefe Schichtdicke bieten muß (49).

#### Meßmethode:

Jeweils Festlegung der optimalen Impulsvorwahl und Blenden; trotz der relativ großen Durchmesser der kugelförmigen Trägerpartikel ist durch normierte Füllung gute Reproduzierbarkeit gegeben, wenn die Vergleichsmessungen kurz hintereinander durchgeführt werden.

## Auswertung:

### a. Graphische Bestimmung

Aus dem Spektrum von reinem Kavain (s. Abb. 36) wird der Bezugs-Peak bei  $2\theta = 24,05^\circ$  für die Vergleichsmessungen ausgewählt. Bei Intensitätsmessungen (als Maß für die Menge an kristalliner Substanz) wird im folgenden nicht die Fläche unter dem Peak sondern seine Höhe ausgewertet. Voraussetzung für dieses vereinfachte Verfahren ist die Konstanz der Grundlinien. Auf diese Weise kann die Intensität der kristallinen Substanz (= Kavain) in dem Bereich der Impulsvorwahl, in dem Linearität herrscht, durch Abzug des Untergrundes der amorphen Trägerstoffe festgelegt werden. Dabei darf bis zu 10 % Arzneistoffgehalt in Näherung angenommen werden, daß sich die Intensitäten der Polymeren praktisch nicht ändern. Zur qualitativen Bestimmung des kristallinen Anteils werden die Peakhöhen der bekannten physikalischen Mischung und der Präparate zueinander ins Verhältnis gesetzt. Bei höherem Arzneistoffgehalt erfolgt nur qualitativer Vergleich zwischen Präparat und Mischung.

### b. Impulsauszahlung

Die Impulsauszahlungen röntgenografischer Aufnahmen ergeben Zufallswerte mit großer Streuung (49). Für eine quantitative Aussage werden daher genügend viele Messungen benötigt.

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| Gerät:        | wie bei graphischer Bestimmung      |
| Blenden       | $1,0^\circ - 0,1^\circ - 1,0^\circ$ |
| Timer         | 1 min Festzeit                      |
| Zeitkonstante | 4                                   |
| Impulsvorwahl | $1 \cdot 10^3$                      |

Proben: Kavain mit PD-LH, verschiedene Präparate und Mischungen, Vorbehandlung wie beschrieben.

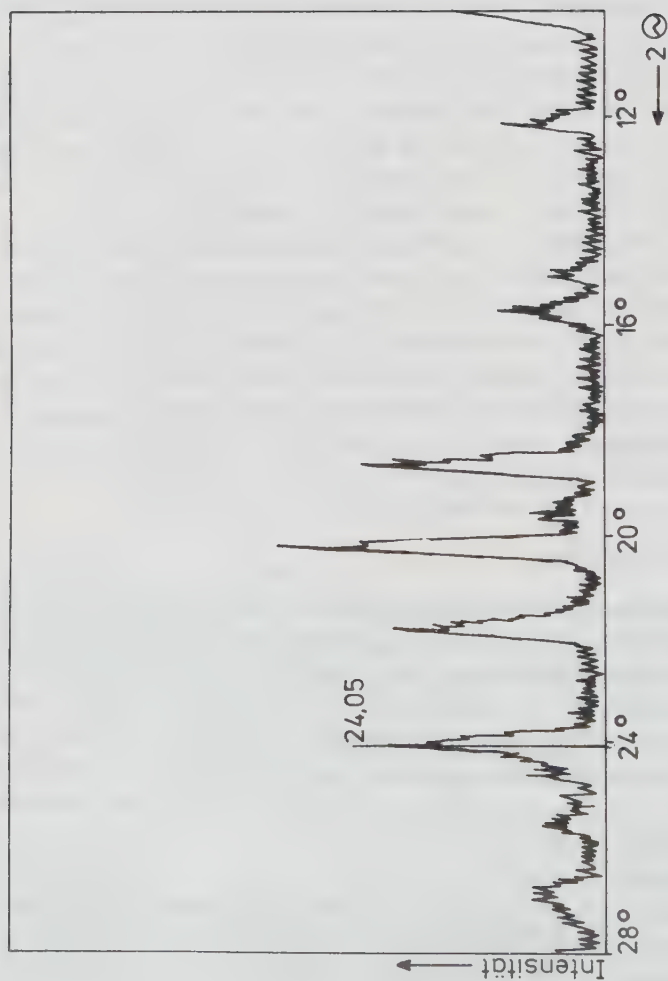


Abb. 36: Röntgenografische Zählrohrdiffraktometeraufnahme von Kavain  
(Zeitkonstante: 4, Impulsvorwahl:  $2 \cdot 10^3$ )

# Messung:

Drei Einfüllungen derselben Substanz mit dreimaliger Auszählung sofort nacheinander; Impulszählung im Maximum des Peaks ( $2\odot = 24,05^0$ ) bei praktisch gleichbleibender Schwingungsintensität der Polymeren; Mittelwertsbildung.

Untergrundschwingung von PD-LH: 7206 I/min ( $S_{rel} = 2,1\%$ )  
Kontrolle dieses Wertes vor jeder Probenmessung zeigt gute Übereinstimmung der Einzelmessungen (insgesamt 10 Bestimmungen mit je 3 Auszählungen, Mittelwert: 7211 I/min,  $S_{rel} = 1,51\%$ )

Der Anteil der kristallinen Substanz ergibt sich aus der Differenz von Gesamt- und Untergrundimpulszahl, die mittels einer aufgestellten Eichgeraden verschiedener physikalischer Mischungen von Kavain mit PD-LH direkte prozentuale Mengenangaben zuläßt.

Die Linearität der Eichgeraden\*) (Abb. 37) bestätigt die Möglichkeit dieser röntgenografischen Methode zur Bestimmung des Anteils an kristalliner Substanz.

Tab. 19: Impulsauszählungen von Kavain/PD-LH Mischungen und Präparaten

| Substanz        | I/min | I/min abzüglich der Untergrundschwingung |
|-----------------|-------|------------------------------------------|
| physik.Mischung |       |                                          |
| 1 : 99          | 7422  | 216                                      |
| 1 : 33          | 8768  | 1562                                     |
| 1 : 20          | 9497  | 2291                                     |
| 1 : 9           | 11820 | 4614                                     |
| Präparat        |       |                                          |
| 1 : 99          | 6999  | -207                                     |
| 1 : 9           | 8690  | 1484                                     |

\*) Der gemessene Impulswert für reines Kavain liegt mit 36 073 I/min scheinbar zu niedrig (theoretischer Wert nach der Eichgeraden: 45 940 I/min), da oberhalb von 24 000 I/min keine Linearität mehr gegeben ist.

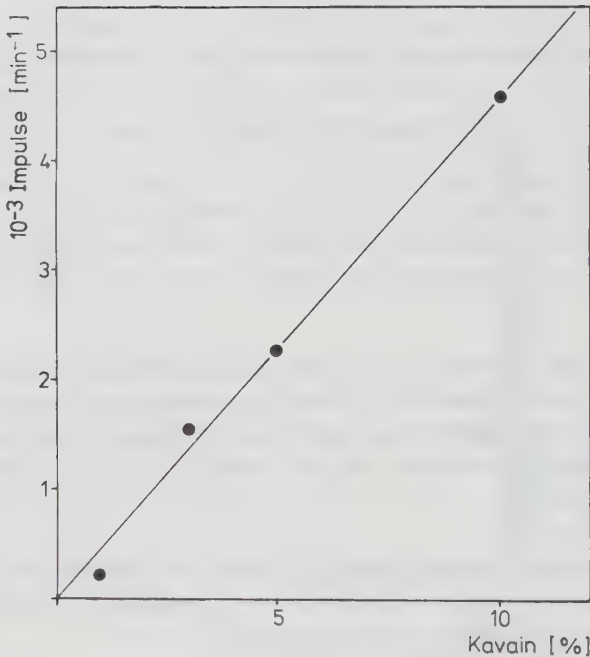


Abb. 37: Impulszählung an Kavain/PD-LH-Mischungen unterschiedlicher Arzneistoff/Hilfsstoff-Verhältnisse (gemessen bei  $20^{\circ} = 24,05^{\circ}$ )

Vergleicht man den kristallinen Anteil der physikalischen Mischung 1 : 9 mit dem entsprechenden Präparat (Tab. 19), so findet man bei letzterem nur noch 31,4 % an ursprünglich kristallinem Kavain vor. Ein 1%iges Präparat zeigt keine kristallinen Anteile mehr (s.S. 64).

### 5.3 Schmelzverhalten

#### Gerät:

Thermoanalysator Fusomat II (HERAEUS, Hanau) mit Mehrbereichs-schreiber Servogor S

|                          |                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Elektrode                | Platin, 1 mm Durchmesser                                                      |
| Aufheizgeschwindigkeit   | 20°C pro min                                                                  |
| Spannungsbereich         | 10 mV                                                                         |
| Schreibergeschwindigkeit | 60 mm/min bzw. 30 mm/min                                                      |
| Substanzen               | Präparate und physikalische Mischungen von Kavain mit PD-LH, PVP und PMA-H 40 |

#### Messung:

Die über Silicagel trocken gehaltenen Proben werden möglichst fein zerrieben, 5 mm hoch in Markröhrchen aus Glas, 1 mm innerer Durchmesser, eingefüllt. Alle untersuchten Polymeren zeigen in Reinform einen geradlinigen Temperaturverlauf bis über 200°C, so daß sich das Temperaturverhalten von Kavain innerhalb dieses Intervalls gut abhebt.

Die Grenze dieser Methode ist dadurch gegeben, daß der zu bestimmende Wirkstoff neben den Hilfsstoffen in einer Mindestkonzentration vorliegen muß, um noch wahrgenommen werden zu können. Arzneistoff/Hilfsstoffverhältnisse (Präparate und Mischungen) von 1 : 99 sind nicht mehr zu charakterisieren, solche von 1 : 9 weisen nur schwache Veränderungen im Schmelzbereich auf, so daß die Untersuchungen auf Präparate und Mischungen im Verhältnis 1 : 1 beschränkt werden müssen.

#### Auswertung:

nach Abb. 38 am Beispiel von reinem Kavain.

Die Kurve biegt am Anfang und Ende des Schmelzvorganges mit leichter Krümmung vom linearen Temperaturverlauf ab. Werden diese geradlinigen Äste extrapoliert, so ergeben sich Schnittpunkte, die den Schmelzanfang und das Schmelzende exakt festlegen (70). Für Kavain ergibt sich nach Abb. 38 für die Dif-

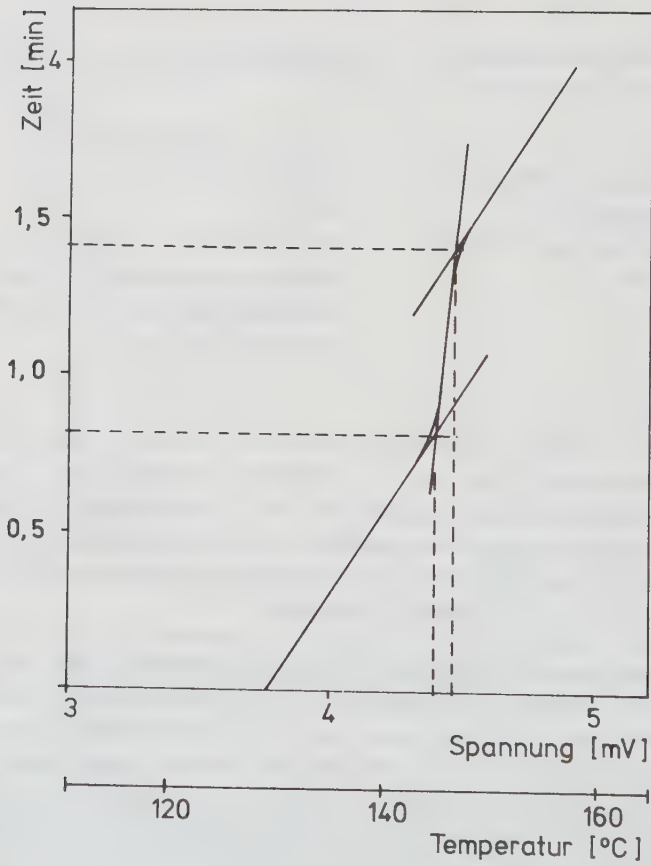


Abb. 38: Schmelzverlauf von Kavain  
(Aufheizgeschwindigkeit: 20°C/min)

ferenz des Schmelzintervalls von 4,40 mV bis 7,47 mV nach Umrechnung mit einer Eichgeraden ein Intervall von 144,75°C bis 146,44°C sowie eine Schmelzzeit von 36 s. Analog werden alle anderen Proben bestimmt.

#### D. ZUSAMMENFASSUNG

Durch organische, unlösliche aber quellbare Trägerstoffe lassen sich Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen erhöhen. Neben der Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit und deren Auswertung unter Zugrundelegung von sink-Bedingungen wird insbesondere der physikalisch-chemische Zustand der kristallinen Arzneisubstanzen und das Bindungsvermögen der Trägersubstanzen untersucht.

Im einzelnen können folgende Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden:

1. Hilfsstoffe, die nach Herstellung entsprechender Präparate nur die Teilchengröße von kristallinen Arzneistoffen verringern oder die Benetzung im wäßrigen Medium verbessern, erhöhen die Lösungsgeschwindigkeit nur unbedeutend.
2. Eine starke Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit wird nur durch solche Träger ermöglicht, die sowohl in lipophilen als auch in hydrophilen Lösungsmittel begrenzt quellbar sind. Dazu gehören Hydroxypropyldextran (PD-LH), Polymethacrylat (PMA-H 40) und Polyvinylpyrrolidon (PVP). Die Quellung in organischen Lösungsmitteln ermöglicht die zum Teil amorphe Einlagerung der Arzneistoffe, diejenige in Wasser die schnelle Abgabe infolge einer Konkurrenzreaktion.
3. Die günstigsten Eigenschaften kommen dabei dem PVP zu: Höchster Gehalt von amorphem Kavain, gute Stabilität der Präparate, geringe Wechselwirkungen mit Arzneistoffen.
4. Dextrane (PD-LH) weisen ein geringes, Spheron (PMA-H 40) ein stärker ausgeprägtes Sorptionsvermögen für Arzneistoffe, z.B. Kavain, auf, welchem ein Verteilungsgleichgewicht zugrunde liegt.

5. Die experimentelle Aktivierungsenergie des Auflösungs-  
gangs wird für Kavain-Präparate berechnet: mit steigenden  
Hilfsstoffanteilen verringern sich die Energiebeträge.
6. Röntgenographische Aufnahmen nach Debye-Scherrer sowie  
Impulsmessungen am Zählrohrdiffraktometer bestätigen  
einen zunehmend amorphen Gehalt an Kavain in der Reihen-  
folge der Träger PD-LH, PMA-H 40, PVP. Mit Hilfe einer  
Eichgeraden kann der Gehalt an amorphem Arzneistoff be-  
stimmt werden.
7. Unabhängig vom Einbettungsverfahren gelten gleiche Ge-  
setzmäßigkeiten für die Erhöhung der Auflösungsgeschwin-  
digkeit von Arzneistoffen durch Trägersubstanzen.
8. Übersättigungen werden über einen längeren Zeitraum auf-  
rechterhalten; diese gehen z.B. bis zum 3,5-fachen der Sätti-  
gungslöslichkeit von Kavain (= gesamte eingesetzte Menge).
9. Die Stabilität der Präparate mit Kavain (Arzneistoff/  
Hilfsstoff-Verhältnis 1 : 9) wird über einen längeren  
Zeitraum verfolgt: Präparate mit PVP sind stabil; da-  
gegen wirkt sich bei denjenigen mit PD-LH und PMA-H 40  
eine längere Lagerungszeit auf die Lösungsgeschwindig-  
keit aus.
10. Die mit Kavain als Modellsubstanz erhaltenen Ergebnisse  
sind auf andere Arzneistoffgruppen übertragbar.
11. Aus den dargelegten Ergebnissen werden Schlußfolgerungen  
für die Entwicklung von Arzneiformen gezogen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN J.G., DAVIES C.A., J.Pharm.Pharmacol. 27, 50 (1975)
2. AMANN A.H., J.Pharm.Sci. 62, 1573 (1973)
3. AMERONGEN van G.J., aus Nitsche/Wolf "Kunststoffe I" 1962, S.753 f.
4. AMPOLSUK C., MAURO J.V., NYHUIS A.A., SHAH N., JAROWSKI C.I., J.Pharm.Sci. 63, 117 (1974)
5. A.P.V.Information "Kristallographische Aspekte bei der Tablettenherstellung", Braunschweig 1975
6. BARROW G.M., "Physikalische Chemie" 2.Aufl.1973
7. BATES T.R., J.Pharm.Pharmacol. 21, 710 (1969)
8. BAUER H., VOIGT R., Pharmazie 30, 689 (1975)
9. BRUIL H.G., AARTSEN van J.J., Colloid & Polymer Sci.252, 32 (1974)
10. CARSTENSEN J.T. "Theorie of Pharmaceutical Systems" Vol.I (1972)
11. CHIOU W.L., RIEGELMAN S., J.Pharm.Sci.60, 1281 (1971)
12. CHIOU W.L., RIEGELMAN S., ibid 58, 1505 (1969)
13. COUPEK J., KRIVAKOVA M., POKORNY S., Firmenmitteilung Fa.Knauer, 1975
14. DAVIES J.E., FELL J.T., J.Pharm.Pharmacol.25, 431 (1973)
15. DETERMANN H., LÜBEN G., WIELAND Th., Makromol.Chem.73, 168 (1964)
16. DIBBERN H.-W., WIRBITZKI E., Pharm.Ztg. 48, 1848 (1971)
17. EHRHARDT L. Dtsch.Apoth.Ztg.108, 1283 (1968)
18. FINCHER J.H., J.Pharm.Sci. 57, 1825 (1968)
19. FLORENCE A.T., SALOLE E.G., STENLAKE J.B., J.Pharm. Pharmacol. 26, 479 (1974)
20. FRANK S.G., J.Pharm.Sci. 64, 1585 (1975)
21. FRÖMMING K.-H., Pharmazie in unserer Zeit 2, 109 (1973)
22. FRÖMMING K.-H., SANDMANN R., WEYERMANN I., Dtsch.Apoth. Ztg. 112, 707 (1972)
23. FRÖMMING K.-H., WEYERMANN I., Arch.Pharm. (Weinheim) 305, 290 (1972)

24. FÜHRER C., REBENTISCH M., Pharmazie 26, 685 (1971)
25. GAF Mitteilg. Info T -102 (1974)
26. GARRETT E.R., CHEMBURKAR P.B., J.Pharm.Sci. 57, 949 (1968)
27. GOLDBERG A.H., GIBALDI M., KANIG J.L., J.Pharm.Sci. 54, 1145 (1965)
28. HÄNSEL R., Dtsch.Apoth.Ztg. 104, 459, 496 (1964)
29. HÄNSEL R., ibid. 114, 1057 (1974)
30. HALEBLIAN J.K., J.Pharm.Sci. 64, 1269 (1975)
31. HALEBLIAN J.K., Mc.CRONE W., J.Pharm.Sci. 58, 911 (1969)
32. HAMLIN W.E., NORTHAM J.I., J.Pharm.Sci. 54, 1651 (1965)
33. HEITZ W., Angew.Chem. 82, 675 (1970)
34. HEITZ W., KERN W., Angew.makromol.Chem. 1, 150 (1967)
35. HEITZ W., PLATT L., Makromol.Chem. 127, 113 (1969)
36. HEITZ W., WINAU H., Makromol.Chem. 131, 75 (1970)
37. HIGUCHI T., KURAMOTO R., J.Am.Pharm.Assoc.Sci. Edit. 43, 393, 398 (1954)
38. HIGUCHI W.I., J.Pharm.Sci. 56, 315 (1967)
39. HIGUCHI W.I., LAU P.K., HIGUCHI T., SHELL J.W., J.Pharm. Sci. 52, 150 (1963)
40. HIGUCHI W.I., PARROTT E.L., WURSTER D.E., HIGUCHI T., J.Am.Pharm.Assoc.Sci. Edit. 47, 376 (1958)
41. HUSSAIN A., J.Pharm.Sci. 61, 811 (1972)
42. JANACEK J., Rheol.Acta 10, 262 (1971)
43. JÜRGENSEN EIDE G., Acta Pharm.Suecica 10, 229 (1973)
44. JÜRGENSEN EIDE G., SP ISER P., ibid 4, 185 (1967)
45. JUNGINGER H., Pharm.Ind. 36, 100, 333 (1974)
46. KANENIWA N., WATARI N., Chem.Pharm.Bull. 22, 1699 (1974)
47. KAWASHIMA Y., SAITO M., TAKENAKA H., J.Pharm.Pharmacol. 27, 1 (1975)
48. KRETSCHMER W., MÜNCH.Med.Wochenschrift 112, 154 (1970)
49. KRISCHNER H., "Einführung in die Röntgenfeinstruktur-analyse" 1974
50. LANGENBUCHER F., Pharm.Acta Helvetiae 49, 187 (1974)
51. LANGENBUCHER F., J.Pharm.Sci. 58, 1265 (1969)
52. LEESON L.J., CARSTENSEN J.T., "Dissolution Technology" 1974, S.8 f.
53. LENK D.R.GmbH, Firmendruck Nr.28-1t-1967

54. LERK C.F., ZUURMAN K., J.Pharm.Pharmacol.22, 319 (1970)
55. LEVY G., Americ.J.Pharm. 135, 78 (1963)
56. LIN S.-L., MENIG J., LACHMAN L., J.Pharm.Sci. 57  
2143 (1968)
57. LIPPOLD B.C., "Einführung in die Biopharmazie" 1974
58. LIPPOLD B.C., J.Soc.Cosmet.Chem. 25, 423 (1974)
59. LIPPOLD B.C., ADEL M.S., Arch.Pharm.(Weinheim) 305,  
417 (1972)
60. LIPPOLD B.C., LIPPOLD B.H., Pharmazie 29, 534 (1974)
61. LIX H., GENSCH K.-H., SCHENCK G., Dtsch.Apoth.Ztg.111,  
1490 (1971)
62. MANEGOLD E., "Allgemeine und angewandte Kolloid-Kunde  
Bd.1, 1956 , S.121 f.
63. MARTIN A.N., SWARBRICK J., CAMMARATA A., "Physikalische  
Pharmazie", 2.Aufl. (1975)
64. MAYERSOHN M., GIBALDI M., J.Pharm.Sci.55, 1323 (1966)
65. MOHRSCULZ P., Dissertation, München 1969
66. MOLYNEUX P., AHMED G.S., Kolloid Z. und Z.Polymere 251,  
310 (1973)
67. MONKEHOUSE D.C., LACH J.L., J.Pharm.Sci.61, 1430,1435 (1972)
68. MOORE J.C., J.Polymer Sci. A 2, 835 (1964)
69. MULLINS J.D., MACEK T.J., J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Edit.49,  
245 (1960)
70. NAUMANN R., Pharm.Ztg. 114, 1283 (1969)
71. NIEBERGALL P.J., PATIL M.Y., SUGITA E.T., J.Pharm.Sci.56,  
943 (1967)
72. NOGAMI H., NAGAI T., YOTSUYANAGI T., Chem.Pharm.Bull. 17,  
499 (1969)
73. NÜRNBERG E., Pharm.Ind. 38, 74, 228 (1976)
74. NÜRNBERG E., GRAF E., Pharmazie in unserer Zeit 3,1,49(1974)
75. PARFITT G.D., "Dispersion of Powders in Liquids" 2.Ausg.  
1973, S.3 f.
76. PATEL M., CARSTENSEN J.T., J.Pharm.Sci. 64, 1651 (1975)
77. PETERS R., Kontakte 3, 22 (1973)
78. POLDERMAN J., Pharm.Weekbl. 96, 899 (1961)
79. RITSCHEL W.A., "Angewandte Biopharmazie", 1973 , S.281 f.
80. ROHDEWALD P., Pharm.Ztg. 116, 673 (1971)

81. ROHDEWALD P., Pharm.Ztg. 116, 1137 (1971)
82. ROSENSTEIN S., LAMY P.P., Am.J.Hospital Pharm.26, 598 (1969)
83. ROSS G., HILLER D., Pharmazie in unserer Zeit 3, 153 (1974)
84. RUPPRECHT H., BIRSACK M.J., Pharm.Ind.36, 260 (1974)
85. RUPPRECHT H., BIRSACK M.J., KINDL G., Colloid & Polymer Sci. 252, 415 (1974)
86. RUPPRECHT, KINDL G., BIRSACK M.J., Pharmazie 29, 207 (1974)
87. SAID S.A., SAAD S.F., Austral.J.Pharm.Sci. NS 4, 121 (1975)
88. SCHWARZ R., Zbl.Pharmaz. 110, 1127 (1971)
89. SCHWARZE P., HITTINGER H., Pharm.Ind.36, 732 (1974)
90. SPEISER P., Dtsch.Apoth.Ztg. 115, 389 (1975)
91. SPEISER P., Dtsch.Apoth.Ztg. 110, 942 (1970)
92. STRIKKER H., Pharm.Ind. 36, 198, 264 (1974)
93. SZINAI S.S., HUNT C.A., Canad.J.Pharm.Sci. 7, 78 (1972)
94. SZINAI S.S., SZINAI N., Canad.J.Pharm.Sci. 7, 81 (1972)
95. TAWASHI R., J.Mond.Pharm. 4, 371 (1968)
96. THAKKAR A.L., KUEHN P.B., PERRIN J.H., WILHAM W.L., J.Pharm.Sci. 61, 1841 (1972)
97. THOMA K., ULLMANN E., FICKEL O., Arch.Pharm.(Weinheim) 303, 297 (1970)
98. TINGSTAD J.E., RIEGELMAN S., J.Pharm.Sci. 59, 692 (1970)
99. ULLMANN E., A.P.V. Inf. 17 177 (1971)
100. ULLMANN E., THOMA K., MOHRSCHULZ P., Arch.Pharm.(Weinheim) 302, 756 (1969)
101. ULLMANN E., THOMA K., FICKEL O., Arch.Pharm.(Weinheim) 303, 305 (1970)
102. WAGNER J.G., J.Pharm.Sci. 50, 359 (1961)
103. WASHBURN E.W., Phys.Rev. 17, 273 (1921)
104. WURSTER D.E., TAYLOR P.W., J.Pharm.Sci. 54, 169 (1965)
105. ZACHMANN H.G., Angew.Chem. 86, 283 (1974)
106. ZETTLEMOYER A.C., "Surfaces and Coatings related to Paper and Wood" 1967, S.134 f.

## LEBENS LAUF

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rosmarie Lütischg<br>geb. Renz | geboren am 10.6.1947 in Aachen als<br>Tochter des Ingenieurs Werner Marth<br>und Anna Renz,<br>seit 1971 verheiratet mit Albrecht Lütischg                                                                                                                                                               |
| Schulbildung                   | 1953 - 1957 Volksschule, Neuburg/Donau<br>1957 - 1966 Humanistisches Descartes-<br>Gymnasium, Neuburg/Donau<br>19.7.1966 Reifeprüfung in Neuburg/Donau                                                                                                                                                   |
| Berufsausbildung               | 1966 - 1968 Apothekerpraktikantin in der<br>Engel-Apotheke in Neuburg/Donau<br>9.9.1968 Pharmazeutisches Vorexamen in<br>Augsburg<br>WS 1968/69 bis SS 1971 Studium der<br>Pharmazie in München<br>8.9.1971 Staatsexamen<br>10.1.1972 Approbation                                                        |
| Wissenschaftliche<br>Arbeit    | Juli 1973 bis Juni 1976 unter Anleitung<br>von Frau Professorin Dr.E.Ullmann am<br>Institut für Pharmazie und Lebensmittel-<br>chemie der Universität München                                                                                                                                            |
| Berufliche Tätigkeit           | 1971 - 1973 Apothekerin in der Enzian-<br>Apotheke und der Allacher-Apotheke,<br>München<br>1.5.1974 - 31.3.1976 wissenschaftliche<br>Hilfskraft, seit 1.4.1976 Verwalter<br>einer wissenschaftlichen Assistentenstelle<br>am Institut für Pharmazie und Lebensmittel-<br>chemie der Universität München |







